



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.11.20

(21) Номер заявки
202190657

(22) Дата подачи заявки
2019.08.30

(51) Int. Cl. *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 241/08 (2006.01)
C07D 241/38 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/499 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ САРКОМЕРА СЕРДЦА

(31) 62/726,162

(32) 2018.08.31

(33) US

(43) 2021.07.22

(86) PCT/US2019/049118

(87) WO 2020/047447 2020.03.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САЙТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чуан Чихуань, Морган Брэдли П.,
Вандервал Марк, Эшкрафт Люк В.,
Лау Кевин (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) WO-A1-2018089433
US-A-5919785
SAMANTHA CAPUTO ET AL.: "Diversity-Oriented Synthesis of Various Enantiopure Heterocycles by Coupling Organocatalysis with Multicomponent Reactions: Diversity-Oriented Synthesis of Various Enantiopure Heterocycles by Coupling Organocatalysis with Multicomponent Reactions", EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 2017, no. 45, 28 November 2017 (2017-11-28), pages 6619-6628, XP055630118, DE ISSN: 1434-193X, DOI: 10.1002/ejoc.201701328, compounds 17c-S, 17c-R, 17d-S, 17d-S

ANDREAS HARTUNG ET AL.: "One-Pot Ugi/Aza-Michael Synthesis of Highly Substituted 2,5-Diketopiperazines with Anti-Proliferative Properties", MOLECULES ONLINE, vol. 17, no. 12, 11 December 2012 (2012-12-11), pages 14685-14699, XP055630125,

DE ISSN: 1433-1373, DOI: 10.3390/molecules171214685, table 1; compounds 6a-6j

MARIELL PETTERSSON ET AL.: "Design, Synthesis and Evaluation of 2,5-Diketopiperazines as Inhibitors of the MDM2-p53 Interaction", PLOS ONE, vol. 10, no. 10, 1 October 2015 (2015-10-01), page e0137867, XP055629438, DOI: 10.1371/journal.pone.0137867, page 11 - page 14; figures 12-16

MYUNG-SU LEE ET AL.: "Stereoselective Nucleophilic Substitution of [alpha]-Bromo Tertiary Amides for Asymmetric Synthesis of Highly Substituted 2,5-Diketopiperazines", BULL. KOREAN CHEM. SOC., vol. 37, no. 6, 19 May 2016 (2016-05-19), pages 981-984, XP055630134, ISSN: 1229-5949, DOI: 10.1002/bkcs.10802, compounds 15-16, 26

MYUNG-SU LEE ET AL.: "Convenient asymmetric synthesis of 1,3,4,6-tetrasubstituted 2,5-diketopiperazines", ARKIVOC, vol. 2016, no. 4, 25 May 2016 (2016-05-25), pages 100-113, XP055630137, DOI: 10.3998/ark.5550190.p009.532 table 1; compounds 2, 12

PAUL JACKSON ET AL.: "Appendage and Scaffold Diverse Fully Functionalized Small-Molecule Probes via a Minimalist Terminal Alkyne-Aliphatic Diazirine Isocyanide", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 83, no. 18, 22 August 2018 (2018-08-22), pages 11245-11253, XP055630140, US ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/acs.joc.8b01831, compound 9j

MATTHEW F. L. PARKER ET AL.: "Acceleration of an Aromatic Claisen Rearrangement via a Designed Spirolygozyme Catalyst that Mimics the Ketosteroid Isomerase Catalytic Dyad", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 136, no. 10, 27 February 2014 (2014-02-27), pages 3817-3827, XP055629442, US ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja409214c, compound BPC13

GIORDANO LESMA ET AL.: "Asymmetric Ugi 3CR on isatin-derived ketimine: synthesis of chiral 3,3-disubstituted 3-aminooxindole derivatives", BEILSTEIN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 10, 18 June

2014 (2014-06-18), pages 1383-1389, XP055630147, DOI: 10.3762/bjoc.10.141, compound 18

RYAN R. WALVOORD ET AL.: "Quantification of Electrophilic Activation by Hydrogen-Bonding Organocatalysts", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 136, no. 45, 4 November 2014 (2014-11-04), pages 16055-16065, XP055629494, US ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja5086244, compound 24

PETER YATES AND JOHN HAROLD HOARE: "Synthesis of piperazine-2,5-diones related to bicyclomycin. 1.3-acetoxy-1,4-dibenzyl-3-[1-(2-methoxyethyl)- and 1-(2-hydroxyethyl)ethenyl]piperazine-2,5-dione. 1. Route via acyclic intermediates", CANADIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 61, 1 January 1983 (1983-01-01), pages 519-528, XP055629503, compounds 7, 31, 47

ROBERT M. WILLIAMS ET AL.: "A new and efficient cyclization reaction to construct the bicyclomycin ring system: synthesis of N,N'-dimethyl-4-desmethylenebicyclomycin", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 104, no. 22, 1 November 1982 (1982-11-01), pages 6092-6099, XP055629510, US ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00386a041, compound 23

SOUMAVA SANTRA ET AL.: "A Rapid, One-Pot, Microwave-Influenced Synthesis of Spiro-2,5-

diketopiperazines via a Cascade Ugi/6- Exo-Trig Aza-Michael Reaction", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 76, no. 7, 1 April 2011 (2011-04-01), pages 2261-2264, XP055629496, US, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo102305q, compounds 6a-6e

WO-A1-2007117180

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 November 2011 (2011-11-04), ChemDiv, Inc.: "2,5-Piperazinediones", XP055630407, the whole document

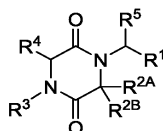
DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 June 2008 (2008-06-24), Emory MLSC database: "1-Piperazineacetamide, 3-(2-fluorophenyl)-N-(2-methylcyclohexyl)-4-[(4-methylphenyl)methyl]-2,5-dioxo-", XP055630410, Database accession no. RN -1030378-92-7, the whole document

DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 18 June 2008 (2008-06-18), Emory MLSC database: "2,5-Piperazinediones", XP055630414, the whole document

WO-A2-03059265

WO-A1-2014205223

(57) Предложены соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R^{2A}, R^{2B}, R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в данном документе. Также предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Также предложены способы применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

B1

045362

045362

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на данный патент испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/726162, поданной 31 августа 2018 г., озаглавленной "CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS", содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки во всех отношениях.

Область техники

В данном документе предложены гетероциклические соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения различных сердечных заболеваний и патологических состояний такими соединениями.

Уровень техники

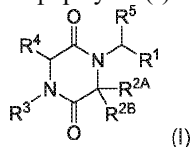
Раскрытие относится к определенным химическим веществам, которые избирательно модулируют саркомеры сердца, и, в частности, к определенным химическим веществам, фармацевтическим композициям и способам лечения различных сердечных заболеваний и патологических состояний. Саркомер сердца состоит из сети сократительных и структурных белков, которые регулируют функцию сердечной мышцы. Компоненты саркомера сердца представляют собой мишени для лечения различных заболеваний сердца и патологических состояний, например, путем увеличения сократимости или содействия полной релаксации для модуляции систолической и диастолической функции, соответственно. Сила и скорость сокращения сердечной мышцы является основным фактором, определяющим функцию органа, и модулируется циклическими взаимодействиями актина и миозина. Регуляция связывания актина и миозина определяется сетью регуляторных белков миофиламента и уровнем внутриклеточного Ca^{2+} . Тропоминовый комплекс и тропомиозин представляют собой тонкие филаментные белки, которые определяют доступность сайтов связывания актина, а также необходимые и регулирующие легкие цепи, а также связывающий миозин белок С модулируют положение и механические свойства миозина, аномалии саркомера сердца были определены в качестве основной причины различных заболеваний и патологических состояний сердца, таких как гипертрофическая кардиомиопатия (HCM) и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), мутации в белках саркомера вызывают заболевание, делая сердечную мышцу либо "гипер", либо "гипо" сократительной.

Модуляторы сердечного саркомера могут быть использованы для восстановления баланса сократимости и остановки или обращения течения заболевания. Современные агенты, которые нацелены на саркомер сердца, такие как инотропы (лекарства, которые увеличивают сократительную способность сердца), плохо селективны в отношении сердечной ткани, что приводит к признанным побочным эффектам, которые ограничивают их использование. Эти неблагоприятные эффекты включают повреждение клеток, вызванное повышенным расходом энергии, обострением нарушений релаксации и потенциальными аритмогенными побочными эффектами, которые могут возникнуть в результате повышения концентрации цитозольного Ca^{2+} и циклического АМФ в инотропно-стимулированном миокарде. Учитывая ограничения действующих агентов, необходимы новые подходы для улучшения сердечной функции при HCM и HFpEF. По-прежнему существует острая потребность в агентах, которые используют новые механизмы действия и могут иметь лучшие результаты с точки зрения облегчения симптомов, безопасности и смертности пациентов, как краткосрочные, так и долгосрочные. Новые агенты с улучшенным терапевтическим индексом по сравнению с действующими агентами обеспечат средства для достижения этих клинических результатов. Селективность агентов, направленных на саркомеры сердца (например, путем воздействия на миозин сердца), была определена как важное средство для достижения этого улучшенного терапевтического индекса. В настоящем раскрытии предложены такие агенты (в частности, ингибиторы саркомеров сердца) и способы их применения. Эти агенты являются аллостерическими ингибиторами сердечного миозина. Преимущества этих соединений включают более широкий терапевтический индекс, меньшее влияние на сердечную релаксацию, лучшую фармакокинетику и лучшую безопасность.

В настоящем раскрытии предложены химические вещества, фармацевтические композиции и способы для лечения сердечной недостаточности, включая HCM и HFpEF. Композиции являются ингибиторами саркомеров сердца, например, ингибиторами миозина сердца.

Сущность изобретения

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R^{2A} , R^{2B} и R^3 определены по любому из (i)-(iii):

(i) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного цикло-

алкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; или

(ii) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил; или

(iii) R^{2A} и R^{2B} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием G^1 , где G^1 представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклильное кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

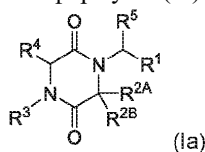
R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; при этом, когда применяют одно или более положений (a)-(c), то R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (i), и R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

(b) R^{2A} и R^3 являются такими, как определено по (ii), и R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил;

(c) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (iii), и R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

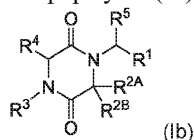
R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

причем, когда R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

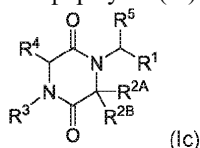
R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

причем, когда R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного пиридила и замещенного или незамещенного пиридила;

R^{2A} и R^{2B} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием G^1 , где G^1 представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

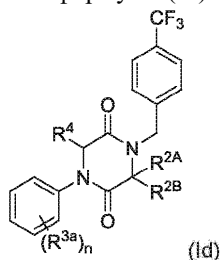
R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

причем, когда R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

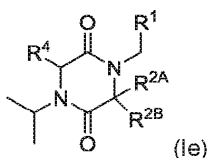
R^{2B} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

n равно 0, 1 или 2;

R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена и циано; и

R^4 представляет собой H.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемая соль:



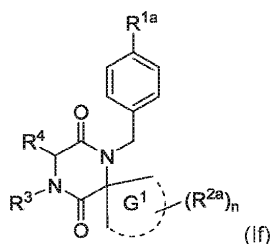
где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

R^4 представляет собой H;

причем, когда R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси. В другом аспекте предложено соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемая соль:



где G^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкильного, замещенного или незамещенного циклоалкенильного, замещенного или незамещенного циклоалкинильного и замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиридила;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацетила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминокрбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

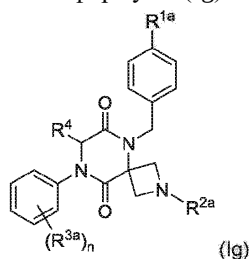
n равен 0, 1, 2 или 3;

R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла и замещенного или незамещенного арила; и

R^4 представляет собой H;

причем, когда R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил, R^{1a} не представляет собой метил или метокси.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиридила;

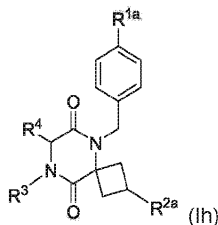
R^{2a} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацетила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминокрбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

n равен 0, 1, 2 или 3;

R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена и циано; и

R^4 представляет собой H.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ih) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиридила;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацетила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминокрбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

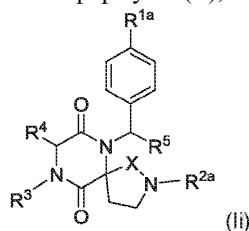
R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или

незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила; и

R^4 представляет собой H;

причем, когда R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил, R^{1a} не представляет собой метил или метокси.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиридила;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацита, замещенного или незамещенного ацита, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила;

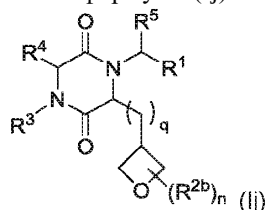
R^4 представляет собой H;

R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

X представляет собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$;

причем, когда R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил, R^{1a} не представляет собой метил или метокси.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ij) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

каждый R^{2b} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

R^4 представляет собой H;

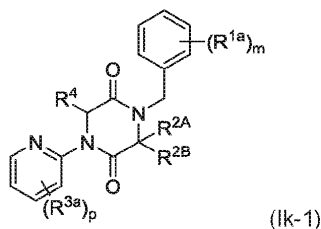
R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

n равен 0, 1 или 2; и

q равно 0 или 1,

причем, когда R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил, тогда R^1 представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ik-1) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^{2a} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2b} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, и замещенного или незамещенного гетероциклила;

m равно 0, 1 или 2;

p представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенно-

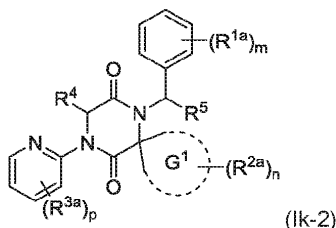
го алкила;

каждый R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила и замещенного или незамещенного алкокси;

и

R^4 представляет собой H.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ik-2) или его фармацевтически приемлемая соль:



где G^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного гетероциклила;

каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила;

каждый R^{2a} независимо выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацита, замещенного или незамещенного ацита, замещенного или незамещенного аминотионила, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

каждый R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и замещенного или незамещенного алкила,

R^4 представляет собой H;

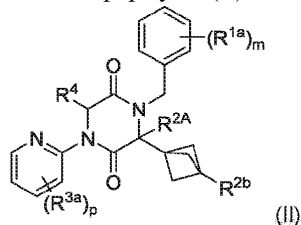
R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

m равно 0, 1 или 2;

n равен 0, 1 или 2; и

p равен 0, 1 или 2.

В другом аспекте предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^{2a} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2b} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацита и гидрокси;

m равно 0, 1 или 2;

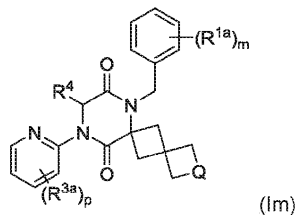
p представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила;

каждый R^{3a} независимо представляет собой галоген; и

R^4 представляет собой H.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Im) или его фармацевтически приемлемая соль:



где Q представляет собой -O- или -N(R^{2b})-;

R^{2b} выбран из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного ацита;

m равно 0, 1 или 2;

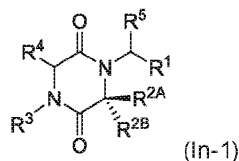
p представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного

го алкила;

каждый R^{3a} независимо представляет собой галоген; и R^4 представляет собой H.

В другом аспекте предложено соединение формулы (In-1) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R^{2A} , R^{2B} и R^3 определены по любому из (i)-(iii):

(i) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; или

(ii) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил; или

(iii) R^{2A} и R^{2B} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием G^1 , где G^1 представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

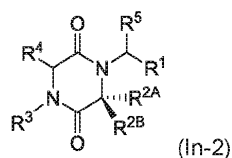
при этом, когда применяют одно или более положений (a)-(c), то R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (i), и R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

(b) R^{2A} и R^3 являются такими, как определено по (ii), и R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил;

(c) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (iii), и R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил.

В другом аспекте предложено соединение формулы (In-2) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R^{2A} , R^{2B} и R^3 определены по любому из (i)-(iii):

(i) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; или (ii) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил; или

(iii) R^{2A} и R^{2B} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием G^1 , где G^1 представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

при этом, когда применяют одно или более положений (a)-(c), то R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (i), и R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

(b) R^{2A} и R^3 являются такими, как определено по (ii), и R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил;

(c) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (iii), и R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил.

В некоторых случаях предложены соединения, выбранные из группы, состоящей из соединений табл. 1 или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых аспектах предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любую его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых аспектах предложены способы лечения заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или любой ее вариации, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или любую его вариацию, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM). В некоторых вариантах осуществления изобретения HCM является обструктивным или необструктивным или вызвано саркомерными и/или несаркомерными мутациями. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFrEF). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца выбирают из группы, состоящей из диастолической дисфункции, первичной или вторичной рестриктивной кардиомиопатии, инфаркта миокарда, стенокардии и обструкции выносящего тракта левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления изобретения болезнь сердца представляет собой гипертоническую болезнь сердца, врожденную болезнь сердца, ишемию сердца, ишемическую болезнь сердца, диабетическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность, кардиоренальный синдром или инфильтративную кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с сердечным старением и/или диастолической дисфункцией вследствие старения. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с гипертрофией левого желудочка и/или концентрическим ремоделированием левого желудочка.

В других аспектах предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с HCM у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или любой ее вариации, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или любую ее вариацию, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние выбирают из группы, состоящей из болезни Фабри, болезни Данона, митохондриальной кардиомиопатии и синдрома Нунана.

В некоторых аспектах предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, которое связано с утолщением стенки левого желудочка у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или любой ее вариации, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или любую ее вариацию, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние выбирают из группы, состоящей из гипертонии,

пороков сердца (таких как аортальный стеноз и регургитация митрального клапана), метаболических синдромов (таких как диабет и ожирение), терминальной стадии почечной недостаточности, склеродермии, апноэ во сне, амилоидоза, болезни Фабри, болезни Фридрейха, атаксии Фридрейха, болезни Данона, синдрома Нунана и болезни Помпе.

В других аспектах предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, которое связано с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. Также предложены способы лечения мышечной дистрофии (например, мышечная дистрофия Дюшенна) или болезни накопления гликогена.

Также предложены способы ингибирования сердечных саркомеров, причем способ включает приведение в контакт сердечного саркомера с соединением формулы (I) или любой ее вариации, или фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или любую его вариацию, или его фармацевтически приемлемую соль.

Подробное описание сущности изобретения

Определения.

Используемые в настоящем описании следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением того, что контекст, в котором они используются, указывает на иное.

Во всей этой заявке, если в контексте не указано иное, ссылки на соединение формулы (I) включают все подгруппы формулы (I), определенные в данном документе, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2), включая все подструктуры, подроды, предпочтения, варианты осуществления, примеры и конкретные соединения, определенные и/или описанные в данном документе. Ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают ионные формы, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, сольваты, сокристаллы, хелаты, изомеры, таутомеры, оксиды (например, N-оксиды, S-оксиды), сложные эфиры, пролекарства, изотопы и/или их защищенные формы. В некоторых вариантах осуществления изобретения ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают в себя их полиморфы, сольваты, сокристаллы, изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают в себя их полиморфы, сольваты и/или сокристаллы. В некоторых вариантах осуществления изобретения ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают в себя их изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают в себя их сольваты.

"Алкил" охватывает линейные и разветвленные углеродные цепи, имеющие указанное количество атомов углерода, например, от 1 до 20 атомов углерода, или от 1 до 8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода. Например, C₁₋₆алкил охватывает как линейный, так и разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, должны охватываться все версии с разветвленной и линейной цепью, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, "пропил" включает н-пропил и изопропил; и "бутил" включает н-бутил, втор-бутил, изобутил и т-бутил. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда задан диапазон значений (например, C₁₋₆алкил), включены каждое значение в пределах диапазона, а также все промежуточные диапазоны. Например, "C₁₋₆алкил" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃ и C₁₋₂алкил.

"Алкенил" относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Группа может быть в цис- или транс-конфигурации (конфигурации Z или E) относительно двойной связи(ей). Алкенильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил) и бутенил (например, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил). "Алкинил" относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Алкинильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропирил (например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутирил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил).

"Циклоалкил" обозначает неароматическое, полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими

(например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая циклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический углерод. Например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) представляет собой циклоалкильную группу, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкильной группой. Примеры полициклических циклоалкильных групп, состоящих из циклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

"Циклоалкенил" обозначает неароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода (например, от 3 до 10 или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкенильных групп включают в себя циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, бицикло[2.2.2]октен). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкенильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая алкенильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода. Например, инден-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) считается циклоалкенильной группой, тогда как инден-4-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкенильной группой. Примеры полициклических циклоалкенильных групп, состоящих из циклоалкенильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

"Циклоалкинил" относится к ненасыщенной углеводородной группе в циклоалкиле, имеющей по меньшей мере один участок ацетиленовой ненасыщенности (т.е. имеющей по меньшей мере один фрагмент формулы $C\equiv C$). Циклоалкинил может состоять из одного кольца, такого как циклооктин, или нескольких колец. Один циклоалкинильный фрагмент представляет собой ненасыщенный циклический углеводород, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов углерода (" C_5 - C_{10} -циклоалкинил"). Примеры включают цикlopентин, циклогексин, циклогептин, циклооктин, циклононин и тому подобное.

"Арил" обозначает ароматическое карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, нафтил). В других случаях полициклические арильные группы могут включать неароматическое кольцо, конденсированное с ароматическим кольцом, при условии, что полициклическая арильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Так 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается арильной группой. Аналогично 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) не считается арильной группой. Однако термин "арил" не охватывает или не перекрывает "гетероарил", как определено в настоящем документе, независимо от точки присоединения (например, как хинолин-5-ил, так и хинолин-2-ил являются гетероарильными группами). В некоторых случаях арил представляет собой фенил или нафтил. В некоторых случаях арил представляет собой фенил. Дополнительные примеры арильных групп, включающих ароматическое углеродное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом, описаны ниже. "Гетероарил" означает ароматическое кольцо, содержащее указанное число атомов (например, от 5 до 12 или от 5 до 10 членный гетероарил), состоящий из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероарильные группы не содержат соседних атомов S и O. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более чем 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более чем 1. Если не указано иное, гетероарильные группы могут быть связаны с исходной структурой атомом углерода или азота, если позволяет валентность. Например, "пиридил" включает 2-пиридилльную, 3-пиридилльную и 4-пиридилльную группы, а "пирролил" включает в себя 1-пирролилльную, 2-пирролилльную и 3-пирролилльную группы. В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической.

Примеры включают в себя пиррол, пиазол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-триазол), тетразол, фуран, изоксазол, оксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиадиазол (например, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол), пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин.

В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры включают в себя индол, изоиндол, индазол, бензоимидазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензоизоксазол, бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиадиазол, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин, 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин, 1Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-*c*]пиридин, 3Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридин, 1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин, 1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин, 1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридин, фууро[2,3-*b*]пиридин, оксазоло[5,4-*b*]пиридин, изоксазоло[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин, фууро[3,2-*b*]пиридин, оксазоло[4,5-*b*]пиридин, изоксазоло[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*b*]пиридин, фууро[2,3-*c*]пиридин, оксазопо[5,4-*c*]пиридин, изоксазоло[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*c*]пиридин, фууро[3,2-*c*]пиридин, оксазоло[4,5-*c*]пиридин, изоксазоло[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*c*]пиридин, тиено[2,3-*b*]пиридин, тиазоло[5,4-*b*]пиридин, изотиазоло[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*b*]пиридин, тиено[3,2-*b*]пиридин, тиазоло[4,5-*b*]пиридин, изотиазоло[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*b*]пиридин, тиено[2,3-*c*]пиридин, тиазоло[5,4-*c*]пиридин, изотиазоло[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*c*]пиридин, тиено[3,2-*c*]пиридин, тиазоло[4,5-*c*]пиридин, изотиазоло[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*c*]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, нафтиридин (например, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-нафтиридин, 2,6-нафтиридин), имидазо[1,2-*a*]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-*d*]тиазол, 1Н-пиразоло[4,3-*d*]тиазол и имидазо[2,1-*b*]тиазол.

В других случаях полициклические гетероарильные группы могут включать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированный с гетероарильным кольцом, при условии, что полициклическая гетероарильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-ильная группа (где фрагмент связан с родительской структурой через ароматический атом углерода) считается гетероарильной группой, тогда как 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается гетероарильной группой. Примеры полициклических гетероарильных групп, состоящих из гетероарильного кольца, конденсированного с неароматическим кольцом, описаны ниже.

"Гетероциклоалкил" означает неароматическое, полностью замещенное кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3 до 10 или от 3 до 7 членный гетероциклоалкил), состоящий из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкильных групп включают оксиранил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил. Примеры включают тиоморфолин-S-оксид и тиоморфолин-S,S-диоксид. Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкильных групп, состоящих из гетероциклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

"Гетероциклоалкенил" обозначает неароматическое кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3 до 10 или от 3 до 7 членный гетероциклоалкил), состоящее из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных кольцевых атомов, представляющих собой углерод, и по меньшей мере одну двойную связь, полученную удалением одной молекулы водорода от соседних атомов углерода, соседних атомов азота или соседних атомов углерода и азота соответствующего гетероциклоалкила. Гетероциклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкенильных групп включают в себя дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), дигидротиофенил (например, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил), дигидропирролил (например, 2,3-дигидро-1Н-пирролил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил), дигидроимидазоил (например, 2,3-дигидро-1Н-имидазоил, 4,5-дигидро-1Н-имидазоил), пиранил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2Н-пиранил, 3,6-дигидро-2Н-пиранил), тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил) и дигидропиридин (например, 1,2-дигидропиридин, 1,4-дигидропиридин). Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкенильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкенильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2-дигидрохинолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через

неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, тогда как 1,2-дигидрохиолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкенильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкенильных групп, состоящих из гетероциклоалкенильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

Примеры полициклических колец, состоящих из ароматического кольца (например, арил или гетероарил), конденсированного с неароматическим кольцом (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), включают в себя инденил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, бензо[1,3]диоксолил, тетрагидрохиолинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индолинил, изоиндолинил, 2,3-дигидро-1Н-индазолил, 2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 1,3-дигидробензо[c]изоксазол, 2,3-дигидробензо[d]изоксазол, 2,3-дигидробензо[d]оксазол, 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидротиазола[5,4-c]пиридилил, индолин-2-он, индолин-3-он, изоиндолин-1-он, 1,2-дигидроиндазол-3-он, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он, бензофуран-2(3Н)-он, бензофуран-3(2Н)-он, изобензофуран-1(3Н)-он, бензо[c]изоксазол-3(1Н)-он, бензо[d]изоксазол-3(2Н)-он, бензо[d]оксазол-2(3Н)-он, бензо[b]тиофен-2(3Н)-он, бензо[b]тиофен-3(2Н)-он, бензо[c]тиофен-1(3Н)-он, бензо[c]изотиазол-3(1Н)-он, бензо[d]изотиазол-3(2Н)-он, бензо[d]тиазол-2(3Н)-он, 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он, 1,2-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-3-он, хиолин-4(3Н)-он, хиназолин-4(3Н)-он, хиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион, хиноксалин-2(1Н)-он, хиноксалин-2,3(1Н,4Н)-дион, циннолин-4(3Н)-он, пиридин-2(1Н)-он, пиримидин-2(1Н)-он, пиримидин-4(3Н)-он, пиридазин-3(2Н)-он, 1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-2(3Н)-он, 1Н-пирроло[3,2-c]пиридин-2(3Н)-он, 1Н-пирроло[2,3-c]пиридин-2(3Н)-он, 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3Н)-он, 1,2-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-3-он и 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он. Как обсуждалось в настоящем документе, считается ли каждое кольцо арильной, гетероарильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклоалкильной или гетероциклоалкенильной группой, через который фрагмент связан с исходной структурой.

Термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклический" относится к насыщенному, частично ненасыщенному или ненасыщенному 4-12-членному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, гетероатом может быть связан углеродом или азотом, группа $-CH_2-$ необязательно может быть заменен на $-C(O)-$, и кольцевой атом серы необязательно может быть окислен с образованием сульфинильной или сульфонильной группы. Гетероциклы могут быть ароматическими (гетероарилы) или неароматическими. Кроме того, не все кольца полициклической гетероциклильной группы могут быть ароматическими (например, арил или гетероарил). Например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ильная группа и 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ильная группа обе считаются гетероциклильной группой.

"Гетероциклил", "гетероциклил" или "гетероциклический" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арилов, циклоалкилов и гетероциклов. Примеры гетероциклов включают в себя акридинил, бензимидазолил, бензофурил, бензотиазолил, бензотиенил, бензоксазолил, биотинил, циннолинил, дигидрофурил, дигидроиндолил, дигидропиранил, дигидротиенил, дитиазолил, фурил, гомопиперидинил, имидазолидинил, имидазолил, индолил, изохиолил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пиразинил, пиразолил, пиразолинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пиримидил, пирролидинил, пирролидин-2-онил, пирролинил, пирролил, хиолинил, хиноксалоил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохиолил, тетрагидропиранил, тетрагидрохиолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, тиоморфолинил, тиопиранил и триазолил. "Галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Если не указано иное, соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, включают все возможные энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси их промежуточных соединений. Энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик. Если не указано иное, когда соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, предполагается, что соединения включают как Е, так и Z изомеры. Когда соединения, описанные в данном документе, содержат фрагменты, способные к таутомеризации, и, если не указано иное, подразумевается, что соединения включают все возможные таутомеры.

"Защитная группа" имеет значение, обычно ассоциируемое с ней в органическом синтезе, т.е. группа, которая избирательно блокирует один или более реакционных участков в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть проведена выборочно на другом незащищенном реакционноспособном месте, и такая, что группа может быть легко удалена после того, как реакция заверше-

на. Различные защитные группы описаны, например, в Т.Н. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Например, "гидроксил-защищенная форма" содержит по меньшей мере одну гидроксил-группу, защищенную гидроксил-защитной группой. Аналогично, амины и другие реакционноспособные группы могут быть аналогичным образом защищены.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли любого из приведенных в данном документе соединений, которые, как известно, нетоксичны и обычно используются в фармацевтической литературе. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения сохраняет биологическую эффективность соединений, описанных в данном документе, и не является биологически или иным образом нежелательной. Примеры фармацевтически приемлемых солей можно найти в Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharmaceutical Sciences, January 1977, 66(1), 1-19. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфовую кислоту, этансульфовую кислоту, 2-гидроксиэтилсульфовую кислоту, п-толуолсульфовую кислоту, стеариновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины; циклические амины; и основные ионообменные смолы. Примеры органических оснований включают в себя изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемую соль присоединения основания выбирают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния. Если соединение, описанное в данном документе, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствором кислоты в соответствии с обычными методиками получения соли присоединения кислот из основных соединений (см., например, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharmaceutical Sciences, January 1977, 66(1), 1-19). Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения.

"Сольват" образуется при взаимодействии растворителя и соединения. Подходящие растворители включают, например, воду и спирты (например, этанол). Сольваты включают гидраты, имеющие любое соотношение соединения к воде, такие как моногидраты, дигидраты и полугидраты.

Термин "замещенный" означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или более заместителей, включая, но не ограничиваясь ими, такие заместители, как алкокси, ацил, ацилокси, карбонилалкокси, ациламино, amino, аминоксил, алкоксикарбонил, аминокрбониламино, аминокрбонилалкокси, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тиаалкил, алкил, алкенил, алкинил, гетероцикл, аралкил, аминосульфони, сульфониламино, сульфони, оксо и тому подобное. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей. В тех случаях, когда термин "замещенный" используется для описания структурной системы, замещение подразумевается в любом положении с допустимой валентностью в системе. Когда группа или фрагмент имеют более одного заместителя, подразумевается, что заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеют один заместитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеют два заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержат три заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержат четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержат пять заместителей.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда происходит данное событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит. Например, "необязательно замещенный алкил" охватывает как "алкил", так и "замещенный алкил", как определено в данном документе. Специа-

листам в данной области будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, такие группы не предназначены для введения каких-либо структур замещения или замены, которые являются стерически непрактичными, синтетически неосуществимыми и/или по своей природе нестабильными. Также следует понимать, что, когда группа или фрагмент необязательно замещены, раскрытие включает как варианты осуществления, в которых группа или фрагмент замещены, так и варианты осуществления, в которых группа или фрагмент является незамещенным.

Раскрытые и/или описанные в данном документе соединения могут быть обогащены изотопными формами, например обогащены по содержанию ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном варианте осуществления соединения содержат по меньшей мере один атом дейтерия. Такие дейтерированные формы могут быть получены, например, с помощью методики, описанной в патентах США № 5846514 и 6334997.

Такие дейтерированные соединения могут улучшать эффективность и увеличивать продолжительность действия соединений, раскрытых и/или описанных в данном документе. Дейтерийзамещенные соединения можно синтезировать с использованием различных методов, например, описанных в: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый эксципиент" включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное. Применение таких сред и средств в отношении фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какой-либо обычный носитель или агент несовместим с активным ингредиентом, предполагается его применение в фармацевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в фармацевтические композиции.

Термины "пациент", "индивидуум" и "субъект" относятся к животному, такому как млекопитающее, птица или рыба. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект является млекопитающим. Млекопитающие включают в себя, например, мышей, крыс, собак, кошек, свиней, овец, лошадей, коров и людей. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект представляет собой человека, например человека, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть пригодны как для терапии человека, так и для ветеринарии.

В контексте данного документа термин "терапевтический" относится к способности модулировать саркомер сердца. В контексте данного документа термин "модуляция" относится к изменению активности как к прямому или косвенному ответу на присутствие химического объекта, как описано в данном документе, относительно активности с отсутствием химического объекта. Изменение может представлять собой увеличение активности или уменьшение активности, и может быть связано с прямым взаимодействием химического объекта с мишенью или из-за взаимодействия химического объекта с одним или более другими факторами, которые, в свою очередь, влияют на цель деятельности. Например, присутствие химического объекта может, например, увеличивать или уменьшать целевую активность путем прямого связывания с мишенью, обуславливая (прямо или косвенно) увеличение или уменьшение другим фактором целевой активности или (прямо или косвенно) увеличение или уменьшение количества мишени, присутствующей в клетке или организме.

Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" относится к тому количеству соединения, которое раскрыто и/или описано в настоящем документе, которое является достаточным для воздействия на лечение, как определено в данном документе, при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, достаточное для лечения заболевания, чувствительного к модуляции саркомера сердца. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости, например, от субъекта и заболевания, подвергаемого лечению, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, конкретного соединения, режима дозирования, которому необходимо следовать, времени введения, способа введения, который может быть легко определен специалистом в данной области. Терапевтически эффективное количество может быть установлено экспериментально, например, путем анализа концентрации химического вещества в крови, или теоретически, путем расчета биодоступности.

"Лечение" (и родственные термины, такие как "лечить", "вылеченный", "лечащий") включает в себя одно или более из: ингибирование заболевания или расстройства; замедление или остановку развития клинических симптомов заболевания или расстройства; и/или облегчение заболевания или расстройства (т.е. облегчение или регресс клинических симптомов). Термин охватывает как полное, так и частичное уменьшение патологического состояния или расстройства, а также полное или частичное уменьшение клинических симптомов заболевания или расстройства. Таким образом, соединения, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут предотвращать ухудшение существующего заболевания или расстройства, способствовать лечению заболевания или расстройства или уменьшать или устранять заболевание или расстройство.

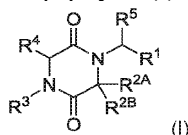
"АТФаза" относится к ферменту, который гидролизует АТФ. АТФазы включают белки, содержащие молекулярные моторы, такие как миозины. В контексте данного документа термин "селективное связывание" или "селективно связывающийся" относится к предпочтительному связыванию с белком-мишенью в мышцах одного типа или мышечного волокна, в отличие от других типов. Например, соединение селективно связывается с быстрым скелетным тропонином С, если соединение предпочтительно связывает тропонин С в комплексе тропонинов из быстрых скелетных мышечных волокон или саркомера по сравнению с тропонином С в комплексе тропонинов из медленных мышечных волокон или саркомера или с тропонином С в комплексе тропонинов саркомера сердца.

Понятно, что варианты осуществления, описанные в данном документе как "содержащие", включают "состоящие из" и "состоящие по существу из" варианты осуществления.

Соединения.

Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в данном документе, в том числе в кратком изложении и в прилагаемой формуле изобретения. Также предложено применение всех описанных в данном документе соединений, включая любые и все стереоизомеры, включая геометрические изомеры (цис/транс), E/Z-изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси, соли и сольваты, описанных в данном документе соединений, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в данном документе, может также упоминаться как лекарственное средство.

В одном аспекте предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



где R¹ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R^{2A}, R^{2B} и R³ определены по любому из (i)-(iii):

(i) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

R³ представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; или

(ii) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

R³ представляет собой замещенный или незамещенный алкил; или

(iii) R^{2A} и R^{2B} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием G¹, где G¹ представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклильное кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

R³ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R⁴ представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

R⁵ представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

при этом, когда применяются одно или более положений (a)-(c), то R¹ представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (i), и R³ представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

(b) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (ii), и R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил;

(c) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (iii), и R³ представляет собой 4-метоксифенилметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), по меньшей мере один из R⁴ и R⁵ отличается от H. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R⁴ представляет собой замещенный или неза-

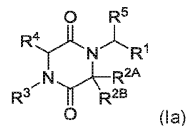
мещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^4 представляет собой алкил, замещенный алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^4 представляет собой метоксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^5 представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^5 представляет собой гидроксиметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой незамещенный пиридил или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиринила. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой пиридил, замещенный с одним или двумя галогенами, выбранными из группы, состоящей из F и Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой пиридил, замещенный $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами, выбранными из группы, состоящей из F и Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) метилами. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним галогеном и одним циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним Cl и одним F. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним галогеном и одним $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил, замещенный диазиринилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), R^1 представляет собой фенил, замещенный диазиринил, замещенный трифторметилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), углерод, несущий фрагменты R^{2A} и R^{2B} , находится в "S" стереохимической конфигурации. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), углерод, несущий фрагменты R^{2A} и R^{2B} , находится в "R" стереохимической конфигурации. Понятно, что для любого из вариантов осуществления формулы (I) и ее подформулы, предложенных в данном документе, описание включает варианты осуществления, в которых углерод, несущий фрагменты R^{2A} и R^{2B} находится в стереохимической "S" конфигурации и варианты осуществления, в которых углерод, несущий фрагменты R^{2A} и R^{2B} находится в стереохимической "R" конфигурации.

Понятно, что каждая из описанных в данном документе переменных может быть объединена с другими переменными так же, как если бы каждая комбинация была конкретно и индивидуально указана. Например, каждый R^1 формулы (I) можно комбинировать с каждым из R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 и R^5 как индивидуально, так и коллективно. Также понятно, что это относится к формуле (I) и каждой из подгрупп: Формула (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2), описанная в данном документе.

В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила; R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; R^{2B} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; причем, когда R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} выбран из группы, состоящей из метила, изопропила и пропила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой алкил, замещенный гидроксилом, или замещенный или незамещенный алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой гидроксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой замещенный алкоксиалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой трифторметоксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой циклобутанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_7 -гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_7 -гетероциклил, который содержит один или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) кольцевых атомов N или O. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2B} представляет собой 3-оксетанил.

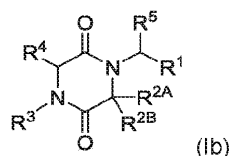
- 17 -

представляет собой 2-пиридил, и R^3 представляет собой фенил, замещенный одним галогеном и одним CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^1 представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$, и R^3 представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^1 представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$, R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой 3-оксетанил, R^3 представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl, R^4 представляет собой H и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^1 представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$, R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой 3-оксетанил, R^3 представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl, R^4 представляет собой H, и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^1 представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$, R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой изопропил, R^3 представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl, R^4 представляет собой H, и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^1 представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$, R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой изопропил, R^3 представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl, R^4 представляет собой H и R^5 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia): R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой H; R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен двумя галогеновыми заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl; R^{2A} представляет собой H или метил; R^{2B} выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, пропила, гидроксиметила, трифторметоксиметила, циклобутанила и 3-оксетанила; и R^1 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен $-CF_3$.

В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила; R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил; R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; причем, когда R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), по меньшей мере один из R^4 и R^5 отличается от H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2A} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2A} представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2A} представляет собой замещенный или незамещенный метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), R^{2A} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2B} представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2B} представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного алкокси и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2B} представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4), выбранными из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2B} представляет собой пиридил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2B} представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2B} представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2B} представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), R^{2B} представляет собой фенил, замещенный одним или

образованием G^1 , где G^1 представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; причем, когда R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), по меньшей мере один из R^4 и R^5 отличается от H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^4 представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^4 представляет собой алкил, замещенный алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^4 представляет собой метоксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^5 представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^5 представляет собой гидроксиметил.

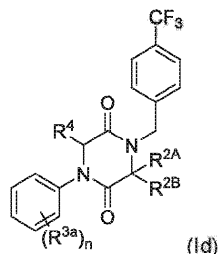
В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного 2,3-дигидро-1H-индена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_6 -гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклобутанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный азетидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный пирролидин-2-онил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил или циклоалкил, каждый из которых замещен одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминотионила, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный фенилом, который замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный пиридилом, который замещен одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, CN, гидроксила, алкоксикарбонила, метоксикарбонила, алкокси, карбоксила, циклоалкила, галогена и аминоацила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный или незамещенный пиримидилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный или незамещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный пиразолил, который замещен алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным тиазолилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный тиазолилом, который замещен аминоацилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным алкоксикарбонилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный метоксикарбонилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G^1 представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным аминоацилом. В некоторых вариантах осуществления

- 21 -

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла и замещенного или незамещенного арила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^3 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, алкокси, галогена, циклоалкила, циано, алкенила, алкоксикарбонила, фенилкарбонила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^3 представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^3 представляет собой алкил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил или пиридирил, каждый из которых замещен одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиририла. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) метилами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) диазиририлами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил, замещенный трифторметилдиазиринилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил, замещенный Cl, и R^3 замещен 4-метоксифенилметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил, замещенный F, и R^3 замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил, замещенный $-CF_3$, и R^3 замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), R^1 представляет собой фенил, замещенный трифторметилдиазиринил, и R^3 замещен 4-метоксифенилметилом. В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемую соль:



где R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; R^{2B} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; n равно 0, 1 или 2; каждый R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена и циано; и R^4 представляет собой H.

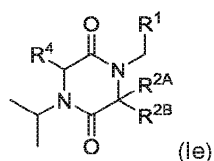
В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой замещенный или незамещенный метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} выбран из группы, состоящей из метила, изопропила и пропила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой алкил, замещенный гидроксильной группой, или замещенный или незамещенный алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой гидроксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой замещенный алкоксиалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой трифторметоксиметил. В некоторых вариантах осуществле-

ния формулы (Id), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_7 -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой циклобутанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_7 -гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_7 -гетероциклил, который содержит один или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) атомов S, N или O. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2B} представляет собой 3-оксетанил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), каждый R^{3a} представляет собой галоген, такой как Cl или F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), каждый R^{3a} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, один R^{3a} представляет собой галоген, и один R^{3a} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и оба R^{3a} представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и оба R^{3a} представляют собой циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и R^{3a} представляет собой 2-F и 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и R^{3a} представляет собой 2-Cl и 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и R^{3a} представляет собой 2-F и 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и R^{3a} представляет собой 2-F и 4-CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и R^{3a} представляют собой 2-Cl и 4-CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и R^{3a} представляют собой 2-CN и 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и R^{3a} представляют собой 2-CN и 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), n равно 2, и R^{3a} представляют собой 2-CN и 4-CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой трифторметоксиметил, n равно 1, и R^{3a} представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой 3-оксетанил, n равно 1, и R^{3a} представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой циклобутанил, n равно 1 и R^{3a} представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой трифторметоксиметил, n равно 2, и каждый R^{3a} независимо представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой 3-оксетанил, n равно 2, и каждый R^{3a} независимо представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой циклобутанил, n равно 2, и каждый R^{3a} независимо представляет собой циано или галоген.

В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемую соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила; R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и R^4 представляет собой H; причем, когда R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

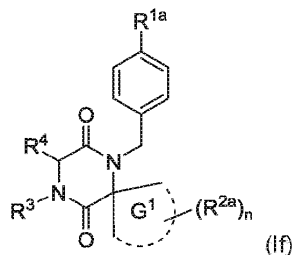
В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2A} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2A} представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2A} представляет собой замещенный или незамещенный метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2A} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного алкокси, и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы

(Ie), R^{2B} представляет собой пиридил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой пиридил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) метокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой фенил или пиридин, каждый из которых замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой пиридил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой пиридил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) метилами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил и R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил и R^1 представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил, и R^1 представляет собой 2-пиридил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил, и R^1 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie), R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил, и R^1 представляет собой фенил, замещенный 4-Cl.

В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемую соль:



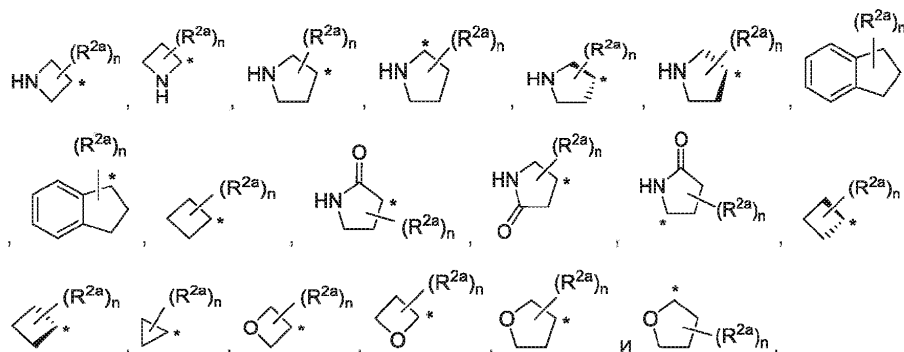
где G^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкильного, замещенного или незамещенного циклоалкенильного, замещенного или незамещенного циклоалкинильного и замещенного или незамещенного гетероциклильного кольца, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиринила; каждый R^{2a} независимо выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоконила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила; n равно 0, 1, 2 или 3; R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила; и R^4 представляет собой H; причем, когда R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил, R^{1a} не представляет собой метил или метокси.

Понятно, что группа G^1 представляет собой кольцо, включающее атом углерода, которое оно разделяет с кольцом пиперазиндиона.

- 25 -

В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла и замещенного или незамещенного арила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^3 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, алкокси, галогена, циклоалкила, циано, алкенила, алкоксикарбонила, фенилкарбонила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^3 представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^3 представляет собой алкил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} представляет собой диазиририл. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} представляет собой трифторметилдиазиринил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} представляет собой Cl, и R^3 замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} представляет собой F, и R^3 замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} представляет собой $-CF_3$, и R^3 замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R^{1a} представляет собой трифторметилдиазиринил, и R^3 замещен 4-метоксифенилметилом.

- 26 -

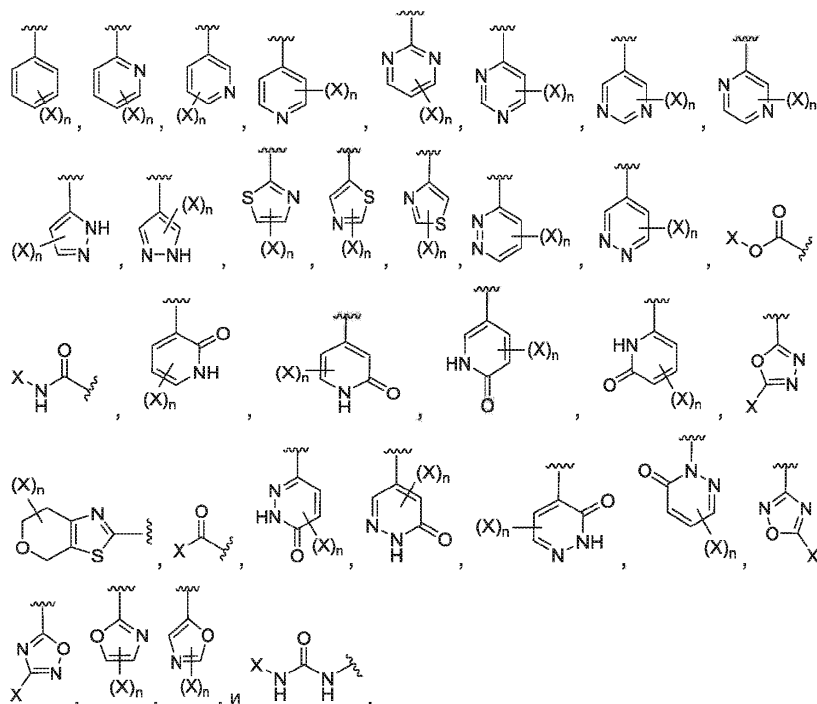


где * указывает точку присоединения к исходной структуре.

R^{2a} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацита, замещенного или незамещенного ацита, замещенного или незамещенного аминосульфонилла, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила; и

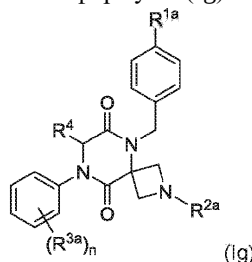
n равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (Ic) и формулы (If), G^1 замещен одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) R^{2a} независимо выбранных из группы, состоящей из:



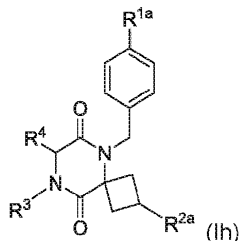
где n равно 0-3 и каждый X независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, алкила, циано, гидроксиль, циклоалкила, алкоксикарбонила, карбоксила, аминоацита, арила, гетероарила, алкокси, алкоксиалкила, аминотионила и гетероцикла.

В другом аспекте предложено соединение формулы (Ig) или его фармацевтически приемлемая соль:



где R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиридила; R^{2a} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацита,

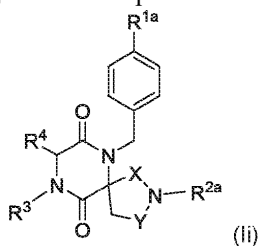
- 28 -



В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{1a} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{1a} представляет собой -CF₃. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{1a} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{1a} представляет собой диазиридин. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{1a} представляет собой трифторметилдиазиринил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный аминоксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой аминоксил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гетероцикла и циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой оксадиазолил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой ацил, замещенный гетероциклом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой ацил, замещенный арилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой ацил, замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой ацил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой пиридил, замещенный CN или галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный аминоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой аминоксикарбонил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный алкоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой алкоксикарбонил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (In), R^{2a} представляет собой алкил, замещенный гидроксильной группой. В некоторых вариантах осуществления формулы (In), R^{2a} представляет собой алкил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (In), R^{2a} представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (In), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный аминосульфид. В некоторых вариантах осуществления

формулы (Ih), R^{2a} представляет собой аминосульфони́л, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой тиазолил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{2a} представляет собой оксазолил, замещенный алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла и замещенного или незамещенного арила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^3 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, алкокси, галогена, циклоалкила, циано, алкенила, алкоксикарбонила, фенилкарбонила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^3 представляет собой фенил, замещенный CN и F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^3 представляет собой алкил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой изопропил. В другом аспекте предложено соединение формулы (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль:



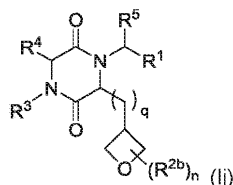
где R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиридила; R^{2a} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацита, замещенного или незамещенного ацита, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила; R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла и замещенного или незамещенного арила; R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и X и Y независимо представляют собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$; причем, когда R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил, R^{1a} не представляет собой метил или метокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиридила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{1a} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{1a} представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{1a} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{1a} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih), R^{1a} представляет собой трифторметилдиазиридил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой пиридил, замещенный алкилом, CN или галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный пиримидил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный пиридазинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой пиридазинил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, алкила и аминоацита. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный аминоацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой аминоацил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гетероцикла, арила, гетероарила и циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный пиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой пиазолил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой оксадиазолил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a}

представляет собой замещенный или незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой ацил, замещенный гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой ацил, замещенный арилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой ацил, замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой ацил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный аминокарбониламино. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой аминокарбониламино, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный алкоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой алкоксикарбонил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой алкил, замещенный гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой алкил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный аminosульфони́л. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой аminosульфони́л, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой тиазолил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^{2a} представляет собой замещенный или незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (ii), R^{2a} представляет собой оксазолил, замещенный алкилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, алкокси, галогена, циклоалкила, циано, алкенила, алкоксикарбонила, фенилкарбонила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 представляет собой фенил, замещенный CN и F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 представляет собой фенил, замещенный CN или Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 представляет собой циклопропил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 представляет собой алкил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 представляет собой изопропил, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^3 представляет собой фуранил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^5 представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^5 представляет собой гидроксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), X и Y независимо представляют собой $-CH_2-$ или $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), оба X и Y представляют собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), X представляет собой $-CH_2-$, и Y представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), Y представляет собой $-CH_2-$, и X представляет собой $-C(O)-$.

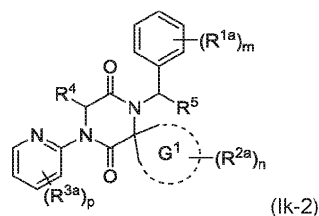
В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ij) или его фармацевтически приемлемую соль:



где R^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил; каждый R^{2b} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил; R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; n равно 0, 1 или 2; и q равно 0 или 1; причем, когда

CF_3 , p равно 1, и R^{3a} выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1), R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой изопропил, m равно 2, каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и $-\text{CF}_3$, p представляет собой 2, и каждый R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1), R^{2A} представляет собой H, R^{2B} представляет собой 3-оксетанил, m равно 2, каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и $-\text{CF}_3$, p представляет собой 2, и каждый R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1), R^{2A} представляет собой метил, R^{2B} представляет собой метил, m равно 2, каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и $-\text{CF}_3$, p представляет собой 2, и каждый R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1): R^{2A} представляет собой H или метил; R^{2B} выбран из группы, состоящей из изопропила, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, метила, замещенного оксетанилом или азетидинилом, циклопропила, циклобутила, 3-азетидинила, замещенного аминоацилом или ацилом, 3-оксетанила, 3-оксетанила, замещенного метилом, тетрагидро-2H-пиранила и 4-тетрагидро-2H-тиопиранила; m равно 1; R^{1a} представляет собой 4-F, 4-Cl, 4-метил, 4- CHF_2 и 4- CF_3 ; p равно 2; и две группы R^{3a} выбраны из группы, состоящей из 3-F и 5-Cl, 3-F и 5-Br, 3-F и 5-циано, 3-F и 5-метила, 3-F и 5-этилена, 3-F и 5-метокси, 3-F и 5- OCH_3 , 3-F и 5- OCHF_2 , и 3-метила и 5-Cl. В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ik-2) или его фармацевтически приемлемую соль:



где G^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного гетероциклила; каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила; каждый R^{2a} независимо выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацита, замещенного или незамещенного ацита, замещенного или незамещенного аминотионила, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила; каждый R^{3a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и замещенного или незамещенного алкила; R^4 представляет собой H; R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; m равно 0, 1 или 2; p равно 0, 1 или 2; и n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклобутанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный от 4-членный до 6-членный гетероциклил, который содержит один или более (например, 1 или 2 или 3 или 1-4 или 1-3 или 2-4) атомов N или O. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный от 4-членный до 6-членный гетероциклил, который содержит один атом N. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный азетидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный от 4-членным до 6-членным гетероциклилом, который содержит один атом O. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный оксетанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), m равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), m равно 1, и R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), m равно 1, и R^{1a} находится в 4-м положении фенильного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), m равно 1, и R^{1a} представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4-метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4- CHF_2 . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4- CF_3 .

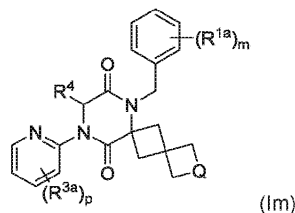
В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), n равно 0. В некоторых вариантах осу-

- 37 -

В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой циклобутанил, m равно 2, каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и $-CF_3$, n равно 0, p равно 1, R^{3a} выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой азетидинил, m равно 2, каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и $-CF_3$, n равно 0, p равно 1, R^{3a} выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой оксетанил, m равно 2, каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и $-CF_3$, n равно 0, p равно 1, R^{3a} выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой циклобутанил, m равно 2, каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), G^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления

собой 2, и каждый R^{3a} независимо представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), p представляет собой 2, и один R^{3a} представляет собой 3-галоген, и один R^{3a} представляет собой 5-галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), p равно 2, и R^{3a} представляют собой 3-F и 5-Cl.

В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Im) или его фармацевтически приемлемую соль:



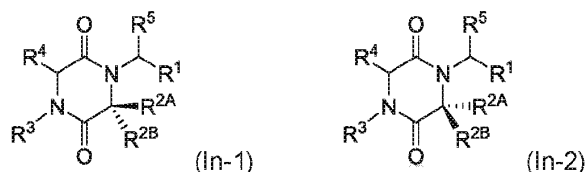
где Q представляет собой -O- или -N(R^{2b})-; R^{2b} выбран из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного ацила; m равно 0, 1 или 2; p равно 0, 1 или 2; каждый R^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила; каждый R^{3a} независимо представляет собой галоген; и R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), Q представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), Q представляет собой -N(R^{2b})-.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), R^{2b} представляет собой замещенный или незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), R^{2b} представляет собой незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), R^{2b} представляет собой ацил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), R^{2b} представляет собой ацил, замещенный метилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), m равно 1, и R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), m равно 1, и R^{1a} находится в 4-м положении фенильного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), m равно 1, и R^{1a} представляет собой C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4-метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4- CHF_2 . В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), m равно 1, и R^{1a} представляет собой 4- CF_3 .

В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), p представляет собой 2, и каждый R^{3a} независимо представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), p представляет собой 2, и каждый R^{3a} независимо представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), p представляет собой 2, и один R^{3a} представляет собой 3-галоген, и один R^{3a} представляет собой 5-галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), p равно 2, и R^{3a} представляют собой 3-F и 5-Cl. В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (In-1) или формулы (In-2) или его фармацевтически приемлемую соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R^{2A} , R^{2B} и R^3 определены по любому из (i)-(iii):

(i) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; или (ii) R^{2A} представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R^{2B} представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил; или

(iii) R^{2A} и R^{2B} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием G^1 , где G^1 представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещен-

ное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

R^3 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

R^4 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и R^5 представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; при этом, когда применяют одно или более положений (a)-(c), то R^1 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (i), и R^3 представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

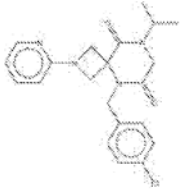
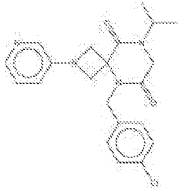
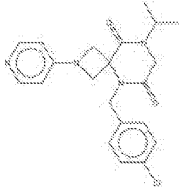
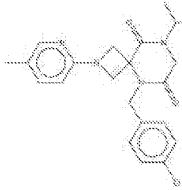
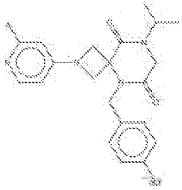
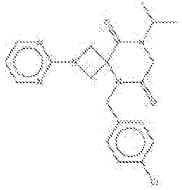
(b) R^{2A} и R^3 являются такими, как определено по (ii), и R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил;

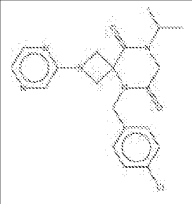
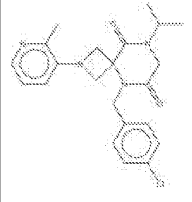
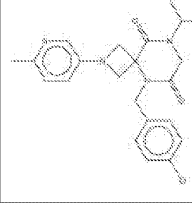
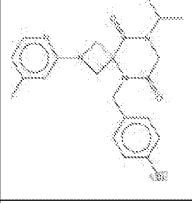
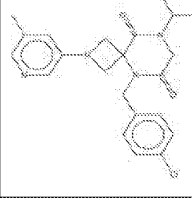
(c) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (iii), и R^3 представляет собой 4-метоксифенилметил.

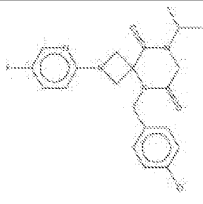
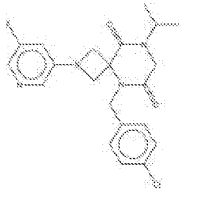
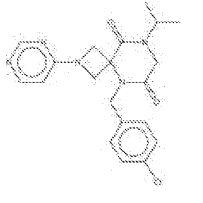
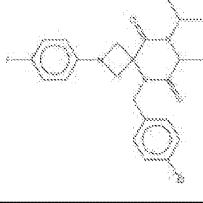
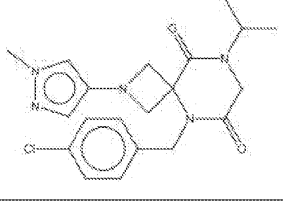
В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения и их соли, описанные в табл. 1.

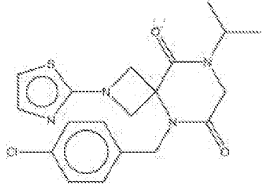
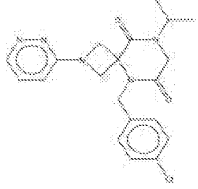
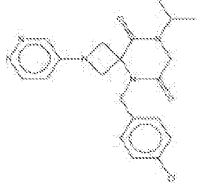
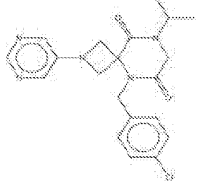
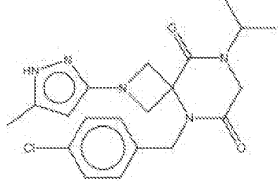
Таблица 1

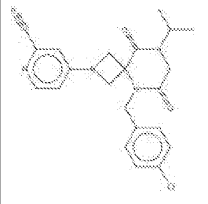
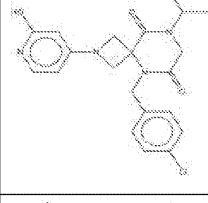
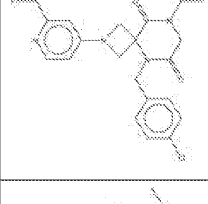
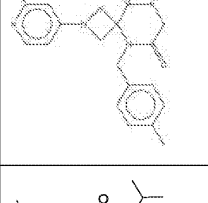
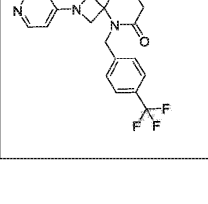
№	Структура	Наименование
1		N-циклобутил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
2		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-фенил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
3		5-(4-хлорбензил)-2-(4-фторфенил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
4		5-(4-хлорбензил)-2-(4-хлорфенил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

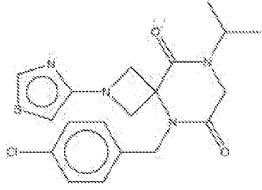
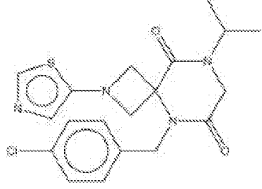
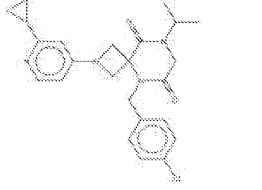
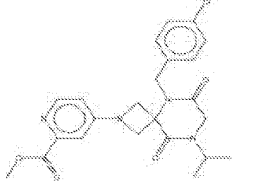
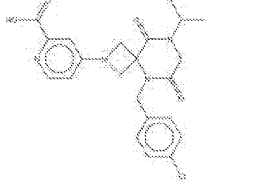
5		5-(4-хлорбензил)-2-(3-хлорфенил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
6		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
7		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
8		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
9		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
10		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
11		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиримидин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

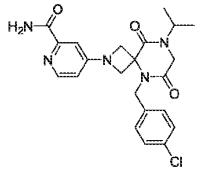
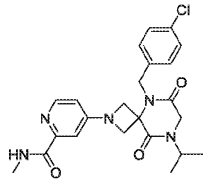
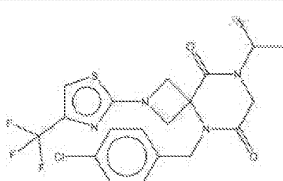
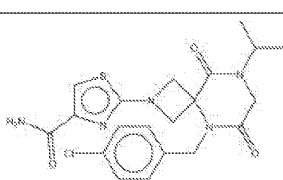
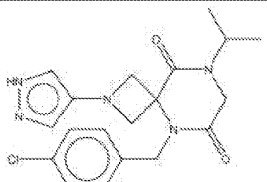
12		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
13		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(2-метилпиридин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
14		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
15		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(4-метилпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
16		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метилпиридин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

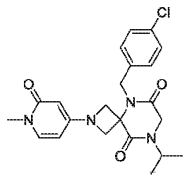
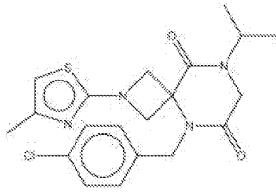
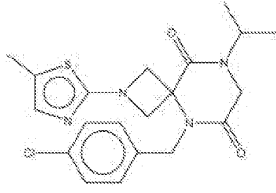
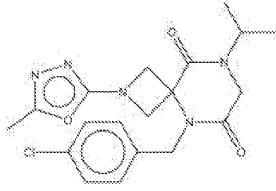
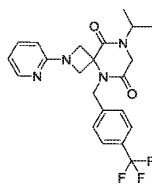
17		5-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
18		5-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
19		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
20		5-(4-хлорбензил)-2-(4-фторфенил)-8-изопропил-7-метил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
21		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

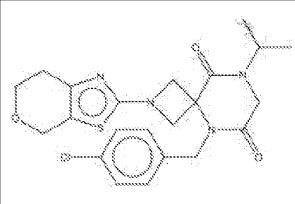
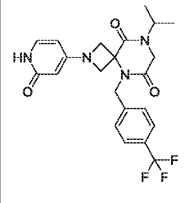
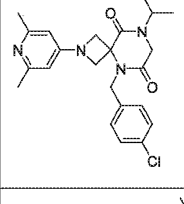
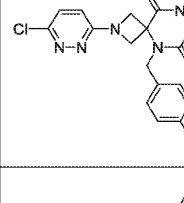
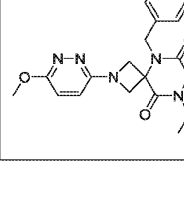
22		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(тиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
23		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
24		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
25		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиримидин-5-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
26		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

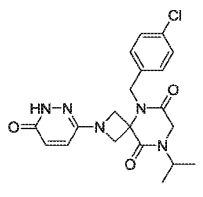
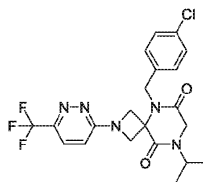
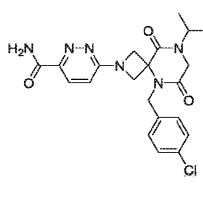
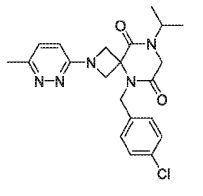
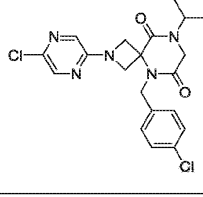
27		4-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиколинитрил
28		5-(4-хлорбензил)-2-(2-гидроксипиридин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
29		5-(4-хлорбензил)-2-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
30		8-изопропил-5-(4-метилбензил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
31		8-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

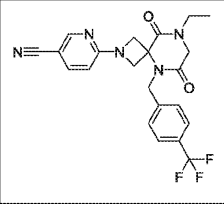
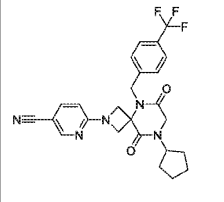
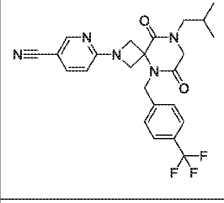
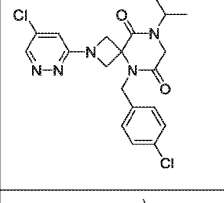
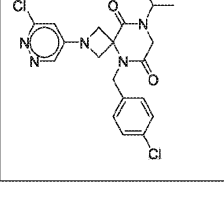
32		5-(4-хлорбензил)-8- изопропил-2-(тиазол-4-ил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-6,9- дион
33		5-(4-хлорбензил)-8- изопропил-2-(тиазол-5-ил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-6,9- дион
34		5-(4-хлорбензил)-2-(2- циклопропилпиридин-4- ил)-8-изопропил-2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-6,9- дион
35		метил-4-(5-(4-хлорбензил)- 8-изопропил-6,9-диоксо- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-2- ил)пиколинат
36		4-(5-(4-хлорбензил)-8- изопропил-6,9-диоксо- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-2- ил)пиколиновая кислота

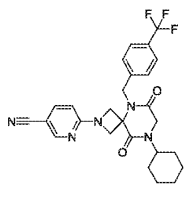
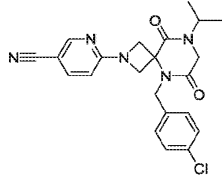
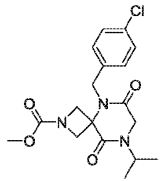
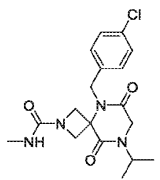
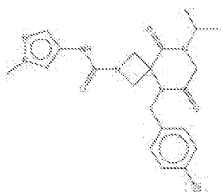
37		4-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиколинамид
38		4-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метилпиколинамид
39		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
40		2-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)тиазол-4-карбоксамид
41		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(1H-пиразол-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

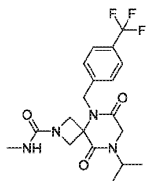
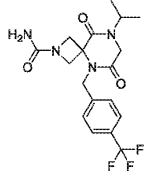
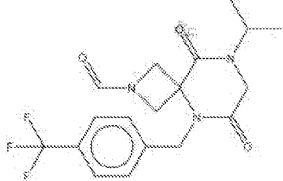
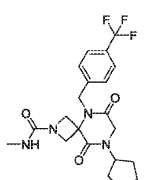
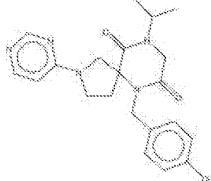
42		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
43		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(4-метилтиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
44		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метилтиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
45		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
46		8-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

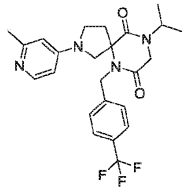
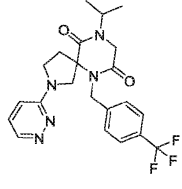
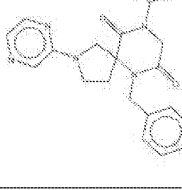
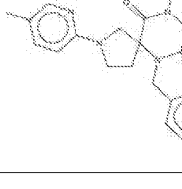
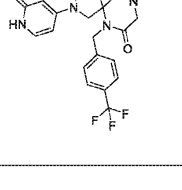
47		5-(4-хлорбензил)-2-(6,7-дигидро-4Н-пиано[4,3- <i>d</i>]тиазол-2-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
48		8-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
49		5-(4-хлорбензил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
50		5-(4-хлорбензил)-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
51		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

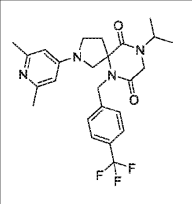
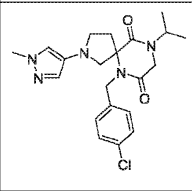
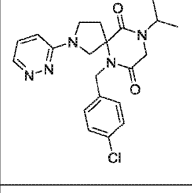
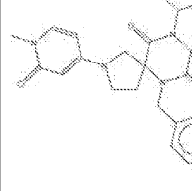
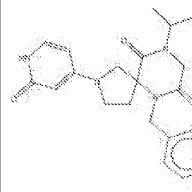
52		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
53		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
54		6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридазин-3-карбоксамид
55		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-метилпиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
56		5-(4-хлорбензил)-2-(5-хлорпиридазин-2-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

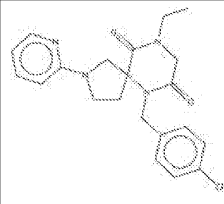
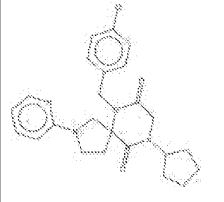
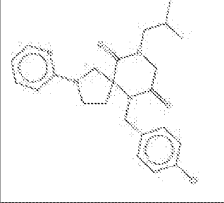
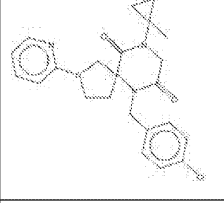
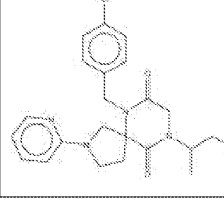
57		6-(8-этил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
58		6-(8-циклопентил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
59		6-(8-изобутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
60		5-(4-хлорбензил)-2-(5-хлорпиридазин-3-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
61		5-(4-хлорбензил)-2-(6-хлорпиридазин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

62		6-(8-циклогексил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
63		6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
64		метил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
65		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
66		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

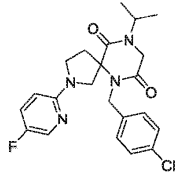
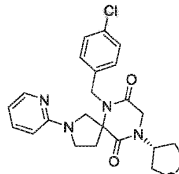
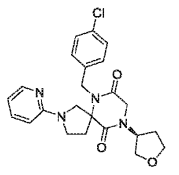
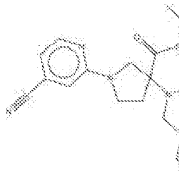
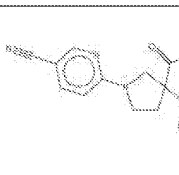
67		8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
68		8-изопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
69		8-изопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегид
70		8-циклопентил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
71		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

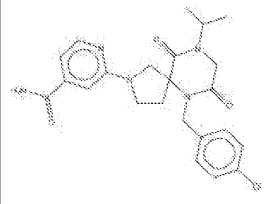
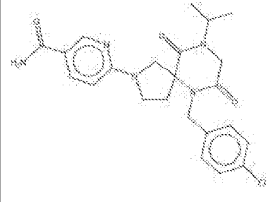
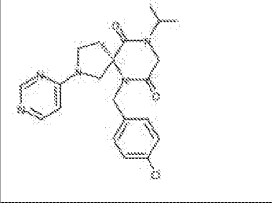
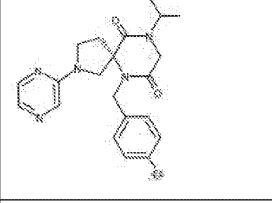
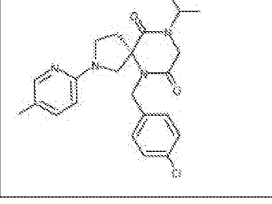
72		9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
73		9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
74		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
75		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
76		9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

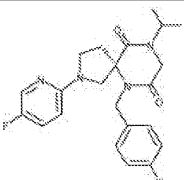
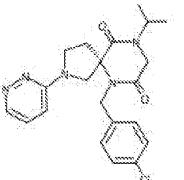
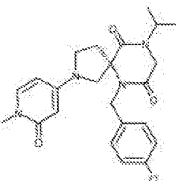
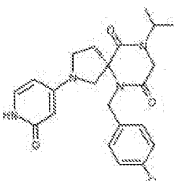
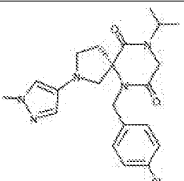
77		2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
78		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1Н-пирозол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
79		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
80		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
81		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

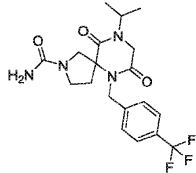
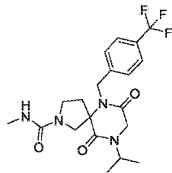
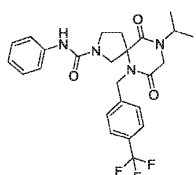
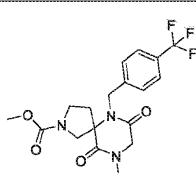
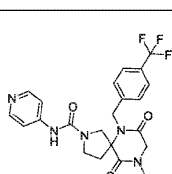
82		6-(4-хлорбензил)-9-этил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
83		6-(4-хлорбензил)-9-циклопентил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
84		6-(4-хлорбензил)-9-изобутил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
85		6-(4-хлорбензил)-9-(1-метилциклопропил)-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
86		6-(4-хлорбензил)-9-(1-метоксипропан-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

87		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
88		2-(9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)изоникотинитрил
89		2-(9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)изоникотинамид
90		6-(6-(3,4-дихлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинитрил
91		6-(6-(3,4-дихлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинамид

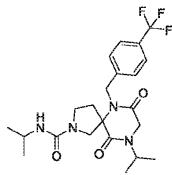
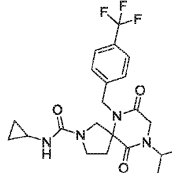
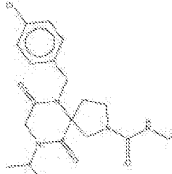
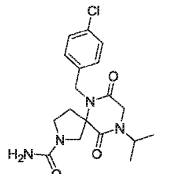
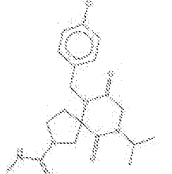
92		6-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
93		6-(4-хлорбензил)-2-(пиридин-2-ил)-9-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
94		6-(4-хлорбензил)-2-(пиридин-2-ил)-9-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
95		2-(6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)изоникотинонитрил
96		6-(6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинонитрил

97		2-(6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)изоникотинамид
98		6-(6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинамид
99		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
100		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
101		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

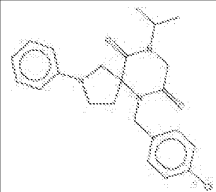
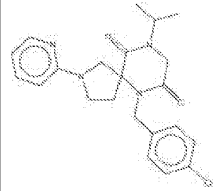
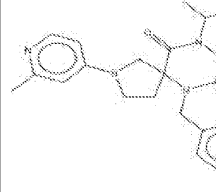
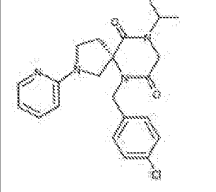
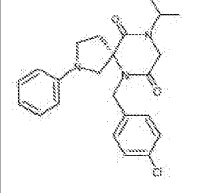
102		(S)-6-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
103		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
104		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
105		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
106		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

107		9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
108		9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
109		9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
110		метил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
111		9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

112		N-(трет-бутил)-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
113		9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
114		9-изопропил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
115		N-(4-фторфенил)-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
116		N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

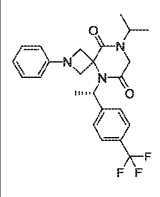
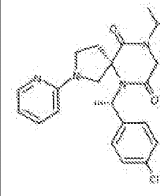
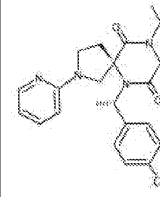
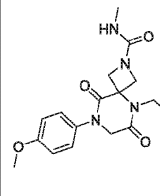
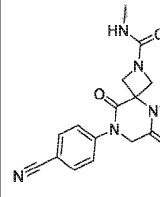
117		N,9-диизопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
118		N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
119		6-(4-хлорбензил)-N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
120		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
121		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

122		6-(4-хлорбензил)-N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
123		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
124		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
125		(S)-6-(4-хлорбензил)-N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
126		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

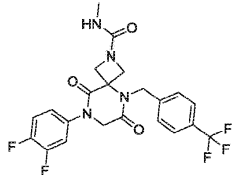
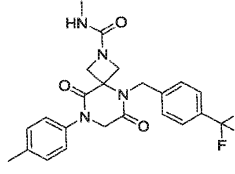
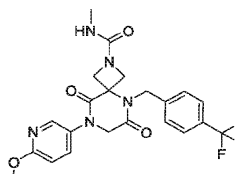
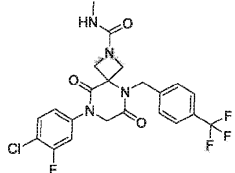
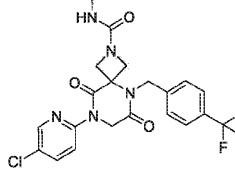
127		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
128		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
129		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
130		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
131		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

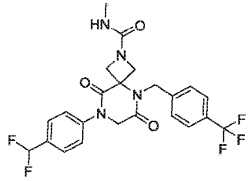
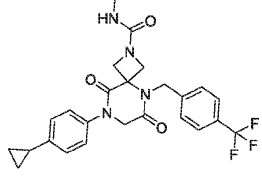
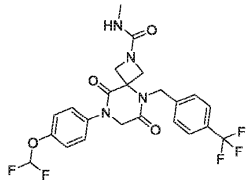
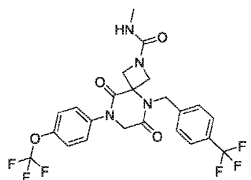
132		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-7,10-дион
133		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксамид
134		(S)-6-(4-хлорбензил)-N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксамид
135		(S)-6-(4-хлорбензил)-N,9-диизопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксамид
136		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксамид

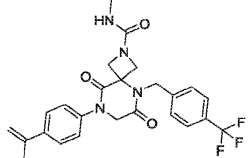
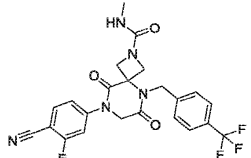
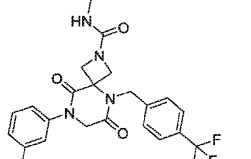
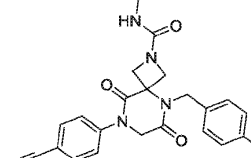
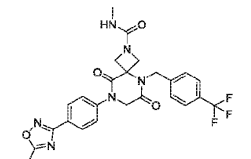
137		(S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
138		8-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
139		8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
140		8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
141		(R)-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

142		(S)-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
143		(S)-6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
144		(R)-6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
145		8-(4-метоксифенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
146		8-(4-цианофенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

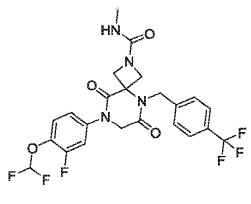
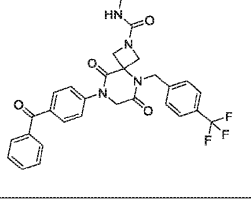
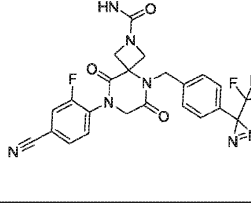
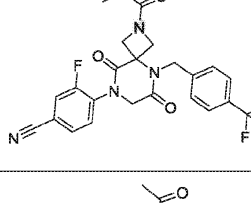
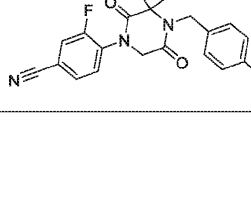
147		8-(6-цианопиридин-3-ил)- N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-2- карбоксамид
148		метил-4-(2-(метилкарбамоил)-6,9- диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-8- ил)бензоат
149		8-(4-фторфенил)-N-метил- 6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-2- карбоксамид
150		8-(4-хлорфенил)-N-метил- 6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-2- карбоксамид
151		N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-8-(4-(трифторметил)фенил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-2- карбоксамид

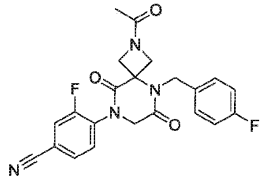
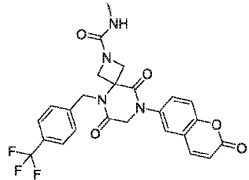
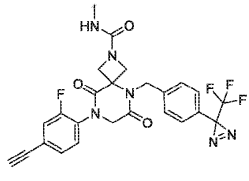
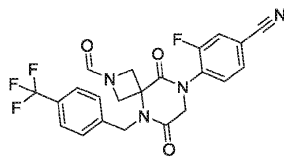
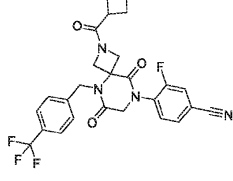
152		8-(3,4-дифторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
153		N-метил-6,9-диоксо-8-(п-топил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
154		8-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
155		8-(4-хлор-3-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
156		8-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

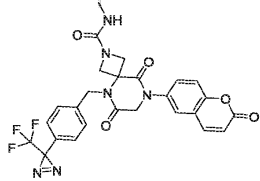
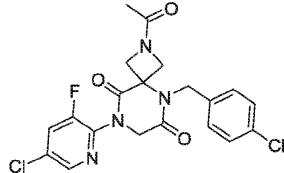
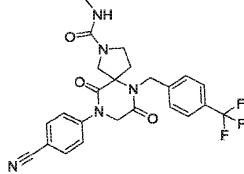
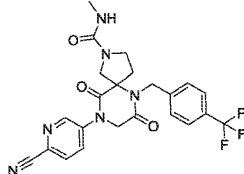
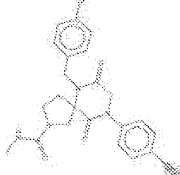
157		8-(4-(difторметил)фенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
158		8-(4-циклопропилфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
159		8-(4-(дифторметокси)фенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
160		N-метил-6,9-диоксо-8-(4-(трифторметокси)фенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

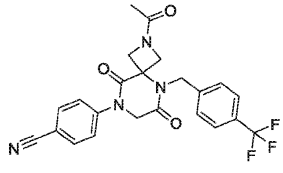
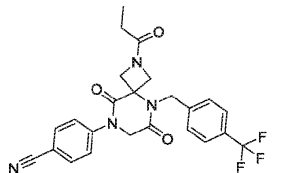
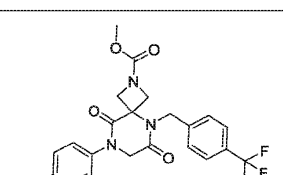
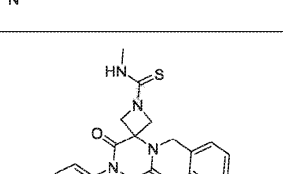
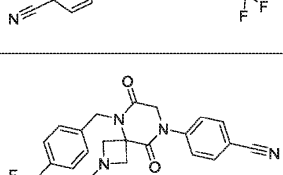
161		N-метил-6,9-диоксо-8-(4-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
162		8-(4-циано-3-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
163		8-(3-хлорфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
164		5-(4-хлорбензил)-8-(4-цианофенил)-N-метил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
165		8-(4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

166		8-(4-хлор-3-метилфенил)- N-метил-6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиرو[3.5]нонан-2- карбоксамид
167		8-(4-циано-3-метилфенил)- N-метил-6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиرو[3.5]нонан-2- карбоксамид
168		8-(4-хлор-2-фторфенил)-N- метил-6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиرو[3.5]нонан-2- карбоксамид
169		8-(4-циано-2-фторфенил)- N-метил-6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиرو[3.5]нонан-2- карбоксамид
170		8-(3-фтор-4- метоксифенил)-N-метил- 6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиرو[3.5]нонан-2- карбоксамид

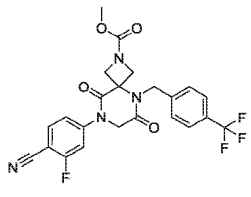
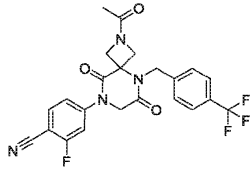
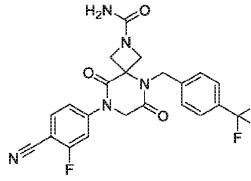
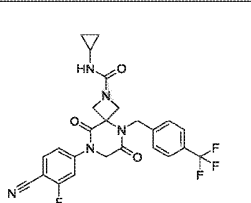
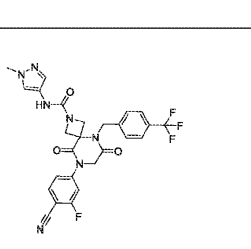
171		8-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
172		8-(4-бензоилфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
173		8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(3-(трифторметил)-3Н-диазирин-3-ил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
174		3-фтор-4-(2-изобутирил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
175		4-(2-ацетил-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил

176		4-(2-ацетил-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
177		N-метил-6,9-диоксо-8-(2-оксо-2H-хромен-6-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
178		8-(4-этинил-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(3-(трифторметил)-3H-дiazирин-3-ил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
179		3-фтор-4-(2-формил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
180		4-(2-(циклобутанкарбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил

181		N-метил-6,9-диоксо-8-(2-оксо-2Н-хромен-6-ил)-5-(4-(3-(трифторметил)-3Н-диазирин-3-ил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
182		2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
183		9-(4-цианофенил)-N-метил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
184		9-(6-цианопиридин-3-ил)-N-метил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
185		6-(4-хлорбензил)-9-(4-цианофенил)-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

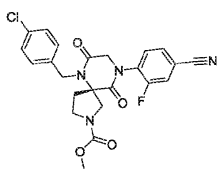
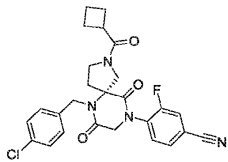
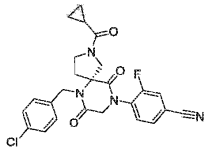
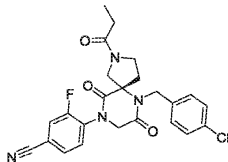
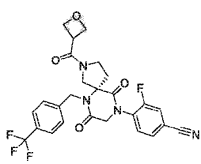
186		4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
187		4-(6,9-диоксо-2-пропионил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
188		метил-8-(4-цианофенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
189		8-(4-цианофенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карботиоамид
190		4-(2-формил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил

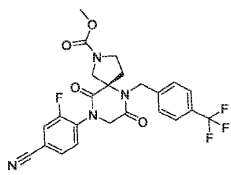
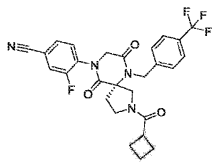
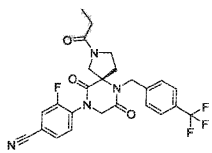
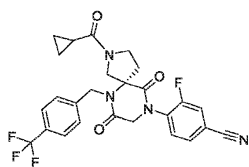
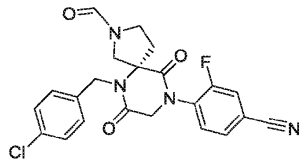
191		4-(2-(2,2-дифторэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
192		6-(8-(4-цианофенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
193		4-(2-(2,2-дифторэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-2-фторбензонитрил
194		2-фтор-4-(2-(формил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
195		8-(4-циано-3-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карботиоамид

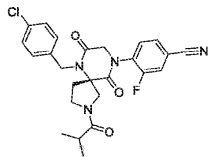
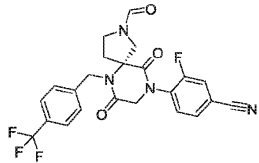
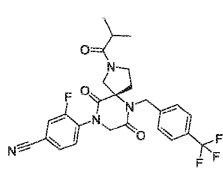
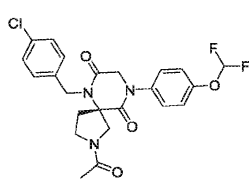
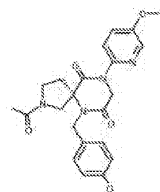
196		метил-8-(4-циано-3-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
197		4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-2-фторбензонитрил
198		8-(4-циано-3-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
199		8-(4-циано-3-фторфенил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
200		8-(4-циано-3-фторфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

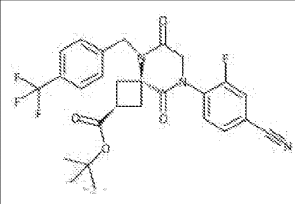
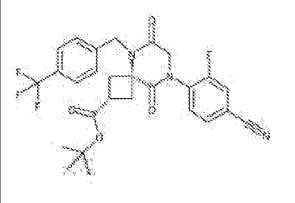
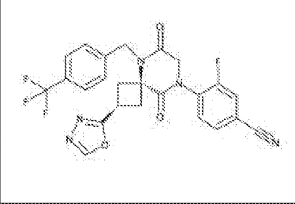
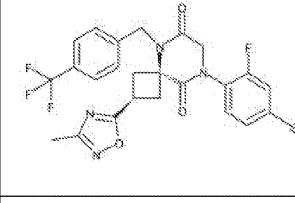
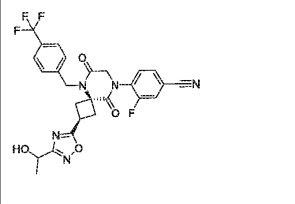
201		8-(4-циано-3-фторфенил)- N,N-диметил-6,9-диоксо-5- (4-(трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-2- карбоксамид
202		4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5- (4-(трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-8- ил)-3-фторбензонитрил
203		4-(2- (циклопропанкарбонил)- 6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-8- ил)-3-фторбензонитрил
204		8-(4-циано-2-фторфенил)- 6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-2- карбоксамид
205		4-(2-ацетил-6-(4- хлорбензил)-7,10-диоксо- 2,6,9- триазаспиро[4.5]декан-9- ил)-3-фторбензонитрил

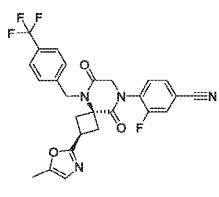
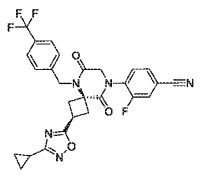
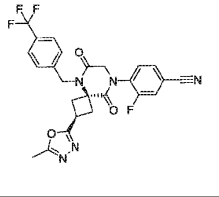
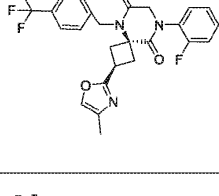
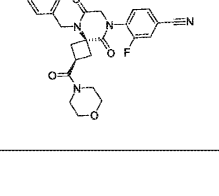
206		(S)-4-(2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
207		трет-бутил-(S)-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
208		трет-бутил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
209		(S)-4-(2-ацетил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
210		(S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил

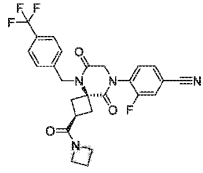
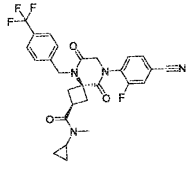
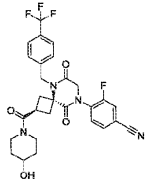
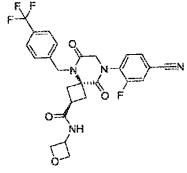
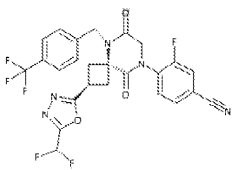
211		метил-(S)-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
212		(S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
213		(S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
214		(S)-4-(6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2-пропионил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
215		(S)-3-фтор-4-(2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил

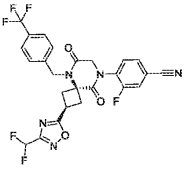
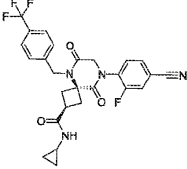
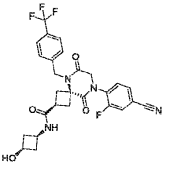
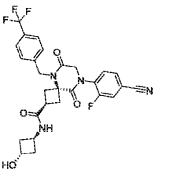
216		метил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
217		(S)-4-(2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
218		(S)-4-(7,10-диоксо-2-пропионил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
219		(S)-4-(2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
220		(S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-формил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил

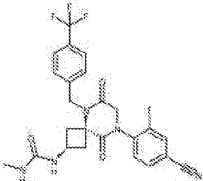
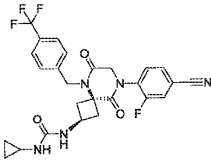
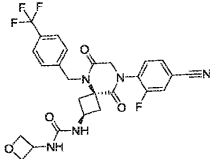
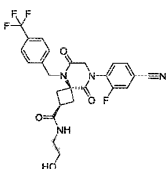
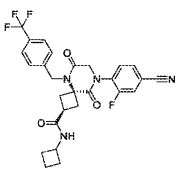
221		(S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-изобутирил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
222		(S)-3-фтор-4-(2-формил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил
223		(S)-3-фтор-4-(2-изобутирил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил
224		(S)-2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-(дифторметокси)фенил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
225		(S)-2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-9-(5-метоксипиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

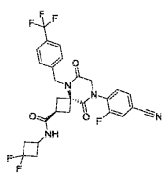
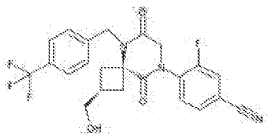
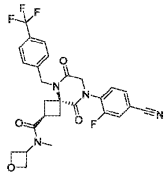
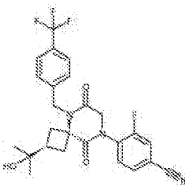
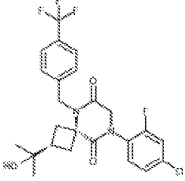
226		трет-бутил-(2s,4s)-8-(4- циано-2-фторфенил)-6,9- диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 5,8-дiazаспиро[3.5]нонан- 2-карбоксилат
227		трет-бутил-(2r,4r)-8-(4- циано-2-фторфенил)-6,9- диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 5,8-дiazаспиро[3.5]нонан- 2-карбоксилат
228		4-((2s,4s)-2-(1,3,4- оксадиазол-2-ил)-6,9- диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 5,8-дiazаспиро[3.5]нонан- 8-ил)-3-фторбензонитрил
229		3-фтор-4-((2s,4s)-2-(3- метил-1,2,4-оксадиазол-5- ил)-6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 5,8-дiazаспиро[3.5]нонан- 8-ил)бензонитрил
230		3-фтор-4-((2s,4s)-2-(3-(1- гидроксиэтил)-1,2,4- оксадиазол-5-ил)-6,9- диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 5,8-дiazаспиро[3.5]нонан- 8-ил)бензонитрил

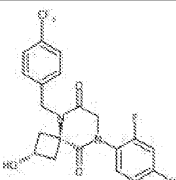
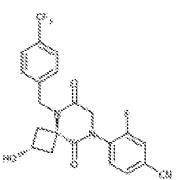
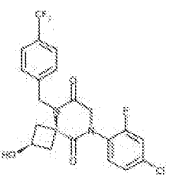
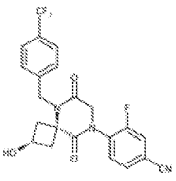
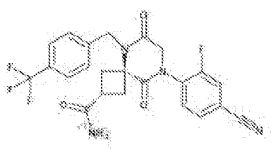
231		3-фтор-4-((2s,4s)-2-(5-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
232		4-((2s,4s)-2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
233		3-фтор-4-((2s,4s)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
234		3-фтор-4-((2s,4s)-2-(4-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
235		3-фтор-4-((2s,4s)-2-(морфолин-4-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил

236		4-((2s,4s)-2-(азетидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
237		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
238		3-фтор-4-((2s,4s)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
239		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
240		4-((2s,4s)-2-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил

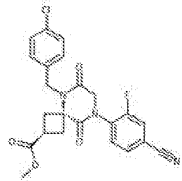
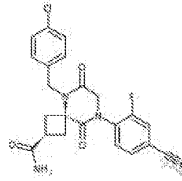
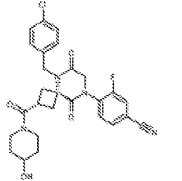
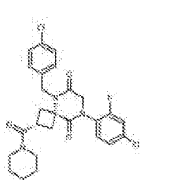
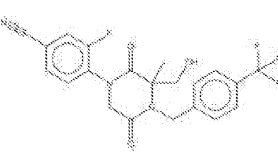
241		4-((2s,4s)-2-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
242		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
243		(2s,4S)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
244		(2s,4S)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

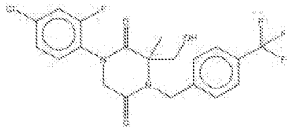
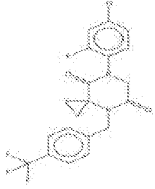
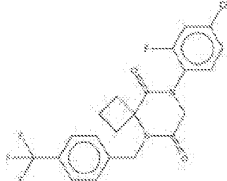
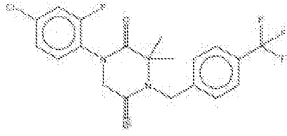
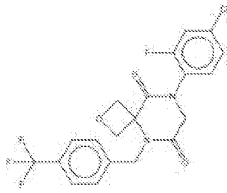
245		1-((2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-ил)-3-метилмочевина
246		1-((2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-ил)-3-циклопропилмочевина
247		1-((2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)мочевина
248		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(2-гидроксиэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид
249		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклобутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид

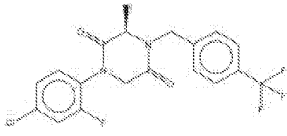
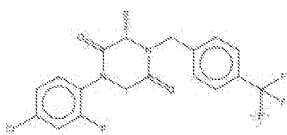
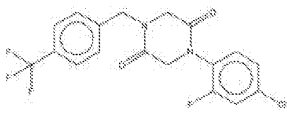
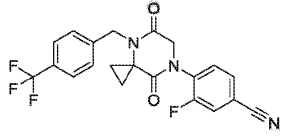
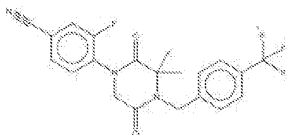
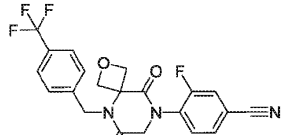
250		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
251		3-фтор-4-((2s,4s)-2-(гидроксиметил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
252		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
253		3-фтор-4-((2s,4s)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
254		(2s,4s)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

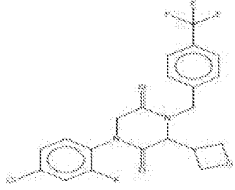
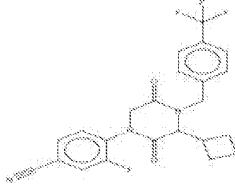
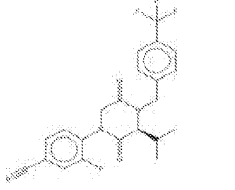
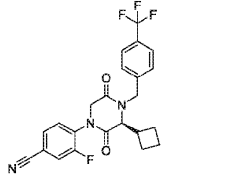
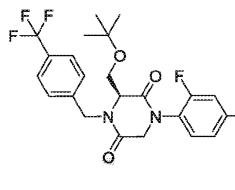
255		(2s,4s)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
256		3-фтор-4-((2s,4s)-2-гидрокси-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
257		(2r,4r)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
258		3-фтор-4-((2r,4r)-2-гидрокси-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
259		(2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид

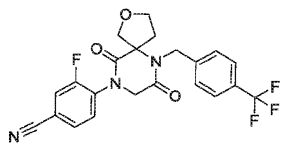
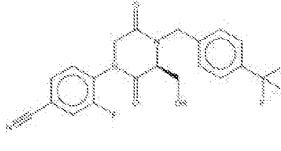
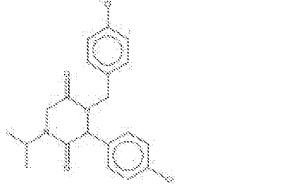
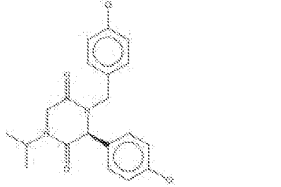
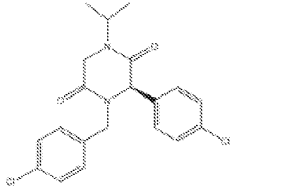
260		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
261		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
262		(2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
263		(2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
264		(2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

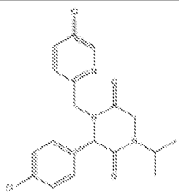
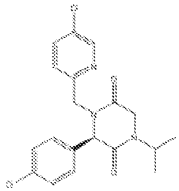
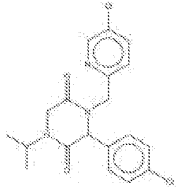
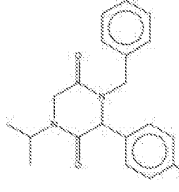
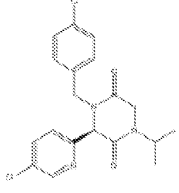
265		метил-(2s,4s)-5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
266		(2s,4s)-5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
267		4-((2s,4s)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
268		(2s,4s)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
269		3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-3-метил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил

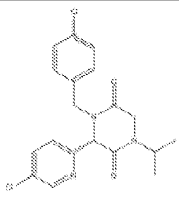
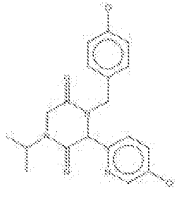
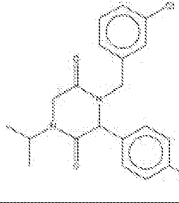
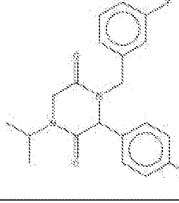
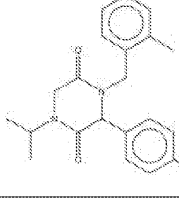
270		1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
271		7-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспи́ро[2.5]октан-5,8-дион
272		8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
273		1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,3-диметил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
274		8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион

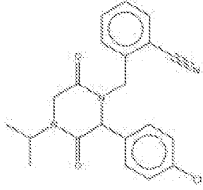
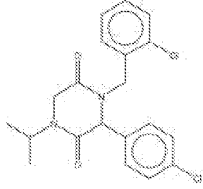
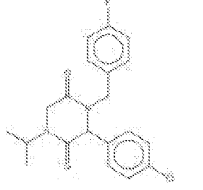
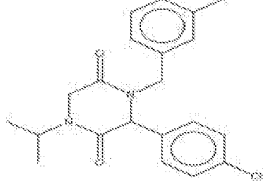
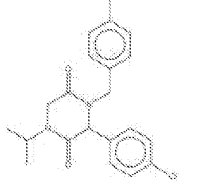
275		(R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
276		(S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
277		1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
278		4-(5,8-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспи́ро[2.5]октан-7-ил)-3-фторбензонитрил
279		4-(3,3-диметил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил
280		4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил

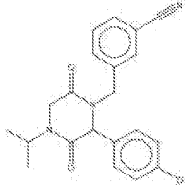
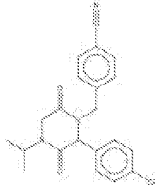
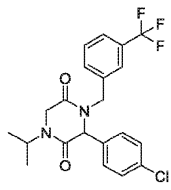
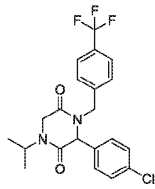
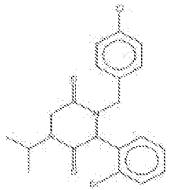
281		1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
282		3-фтор-4-(3-(оксетан-3-ил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил
283		(S)-3-фтор-4-(3-изопропил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил
284		(S)-4-(3-циклобутил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил
285		(S)-4-(3-(трет-бутоксиметил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил

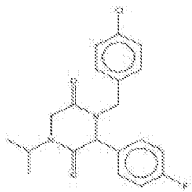
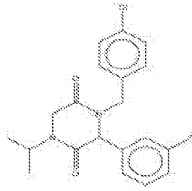
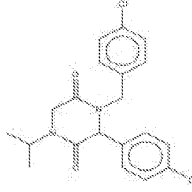
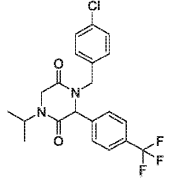
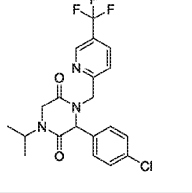
286		4-(7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-6,9-дiazаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
287		(S)-3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил
288		4-(4-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
289		(S)-4-(4-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
290		(R)-4-(4-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион

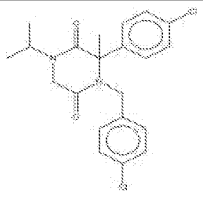
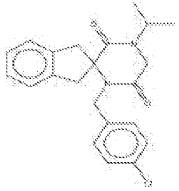
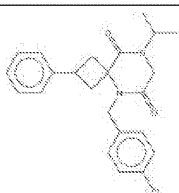
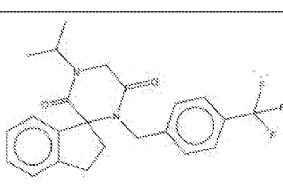
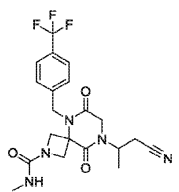
291		(S)-3-(4-хлорфенил)-4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
292		(R)-3-(4-хлорфенил)-4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
293		3-(4-хлорфенил)-4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
294		4-бензил-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
295		(R)-4-(4-хлорбензил)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион

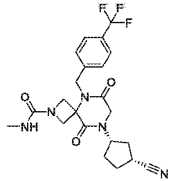
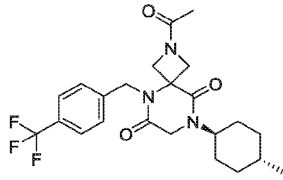
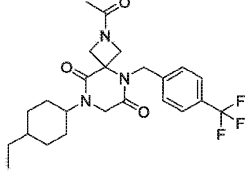
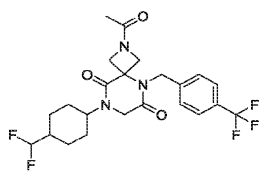
296		(S)-4-(4-хлорбензил)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
297		4-(4-хлорбензил)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
298		4-(3-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
299		3-(4-хлорфенил)-4-(3-фторбензил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
300		3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(2-метилбензил)пиперазин-2,5-дион

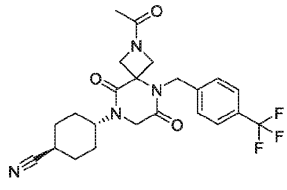
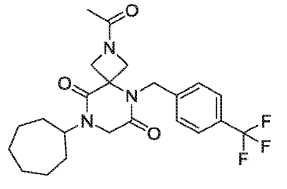
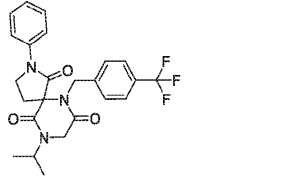
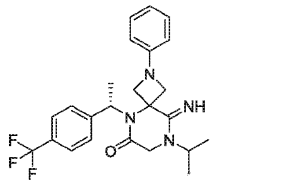
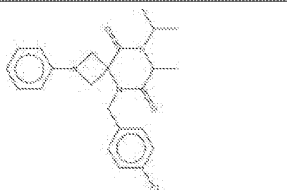
301		2-((2-(4-хлорфенил)-4-изопропил-3,6-диоксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил
302		4-(2-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
303		3-(4-хлорфенил)-4-(4-фторбензил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
304		3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(3-метилбензил)пиперазин-2,5-дион
305		3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион

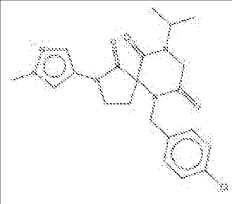
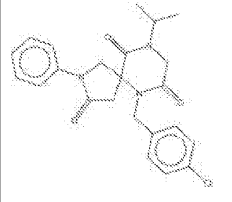
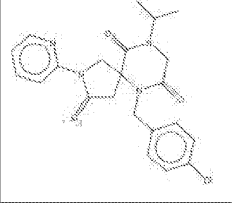
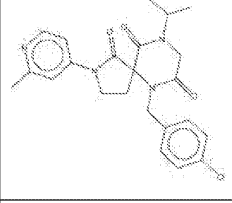
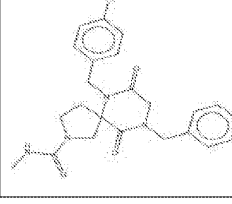
306		3-((2-(4-хлорфенил)-4-изопропил-3,6-диоксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил
307		4-((2-(4-хлорфенил)-4-изопропил-3,6-диоксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил
308		3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(3-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
309		3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
310		4-(4-хлорбензил)-3-(2-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион

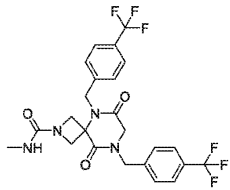
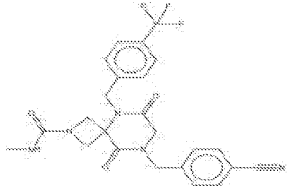
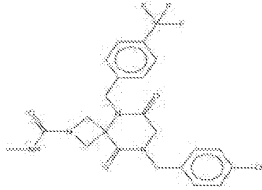
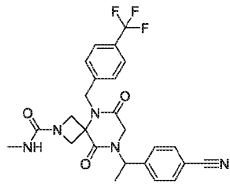
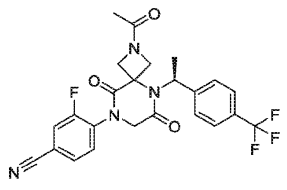
311		4-(4-хлорбензил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
312		4-(4-хлорбензил)-3-(3-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион
313		4-(4-хлорбензил)-1-изопропил-3-(4-метоксифенил)пиперазин-2,5-дион
314		4-(4-хлорбензил)-1-изопропил-3-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-2,5-дион
315		3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиперазин-2,5-дион

316		4-(4-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-3-метилпиперазин-2,5-дион
317		1'-(4-хлорбензил)-4'-изопропил-1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пиперазин]-3',6'-дион
318		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-фенил-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
319		4'-изопропил-1'-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пиперазин]-3',6'-дион
320		8-(1-цианопропан-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

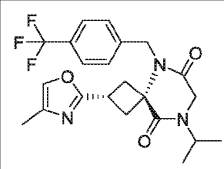
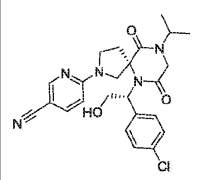
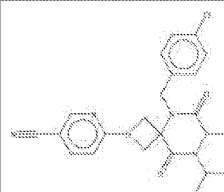
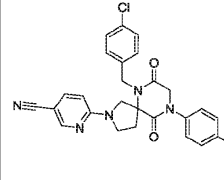
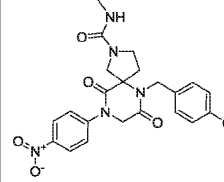
321		8-((1S,3R)-3- цианоциклопентил)-N- метил-6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-2- карбоксамид
322		2-ацетил-8-((1r,4r)-4- метилциклогексил)-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-6,9- дион
323		2-ацетил-8-(4- этилциклогексил)-5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-6,9- дион
324		2-ацетил-8-(4- (дифторметил)циклогексил)5-(4- (трифторметил)бензил)- 2,5,8- триазаспиро[3.5]нонан-6,9- дион

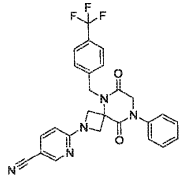
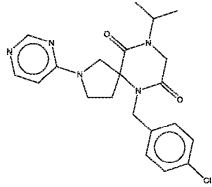
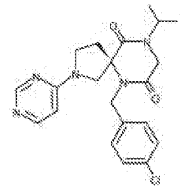
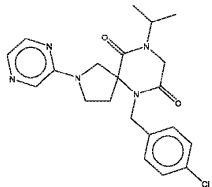
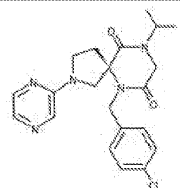
325		(1r,4r)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)циклогексан-1-карбонитрил
326		2-ацетил-8-циклогептил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
327		9-изопропил-2-фенил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-трион
328		(S)-9-имино-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6-он
329		5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-7-метил-2-фенил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

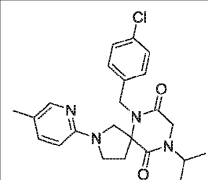
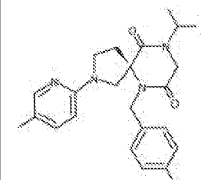
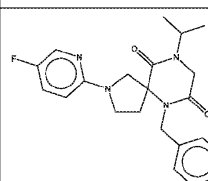
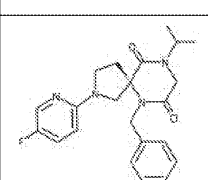
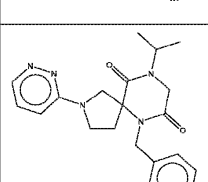
330		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-трион
331		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-3,7,10-трион
332		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-3,7,10-трион
333		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-трион
334		6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

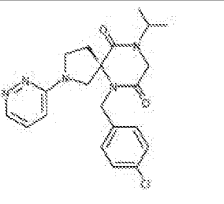
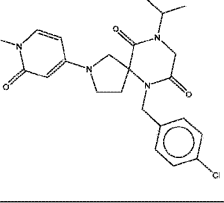
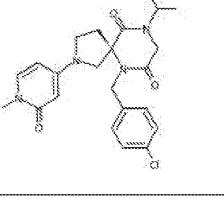
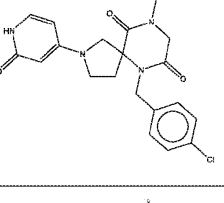
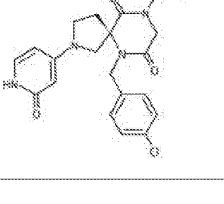
335		N-метил-6,9-диоксо-5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
336		8-(4-цианобензил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
337		8-(4-хлорбензил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
338		8-(1-(4-цианопенил)этил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
339		(S)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил

340		(S)-2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
341		2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
342		(2r,4r)-8-изопропил-2-(5-метилтиазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
343		(2s,4s)-8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
344		(2s,4s)-2-(4,5-диметилзоксазол-2-ил)-8-изопропил-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

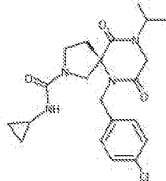
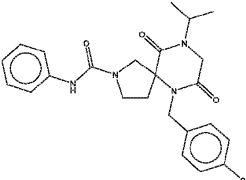
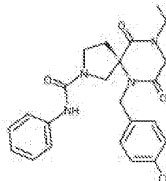
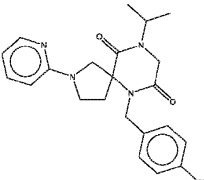
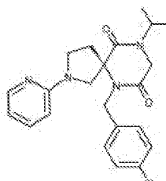
345		(2s,4s)-8-изопропил-2-(4-метилоксазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диаза Spiro[3.5]нонан-6,9-дион
346		6-((S)-6-((R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-ил)никотинонитрил
347		6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-7-(метоксиметил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
348		6-(6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинонитрил
349		6-(4-хлорбензил)-N-метил-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

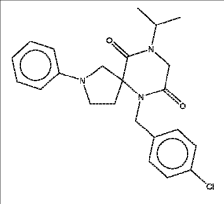
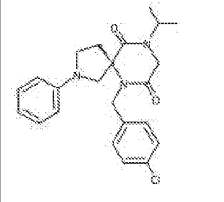
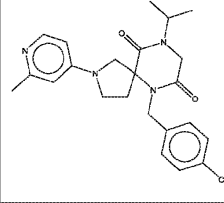
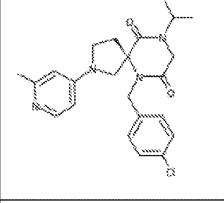
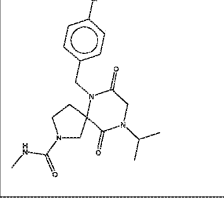
350		6-(6,9-диоксо-8-фенил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
351		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
352		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
353		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
354		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

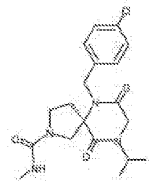
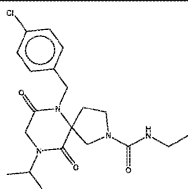
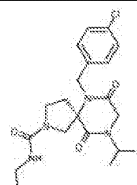
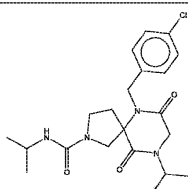
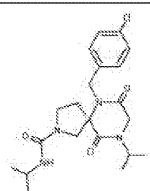
355		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
356		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
357		6-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
358		(R)-6-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
359		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

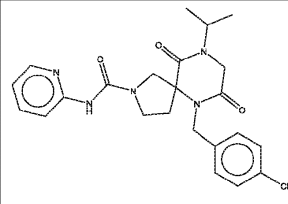
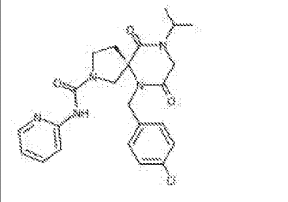
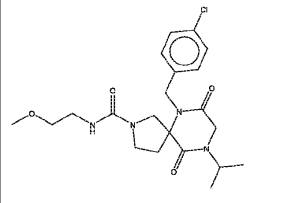
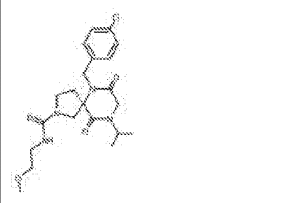
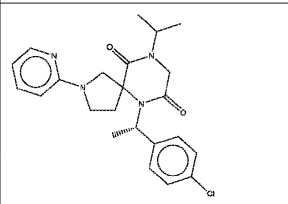
360		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
361		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
362		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
363		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
364		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

365		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
366		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
367		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
368		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
369		6-(4-хлорбензил)-N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

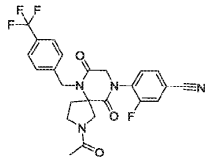
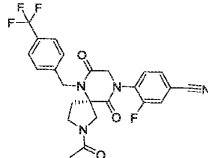
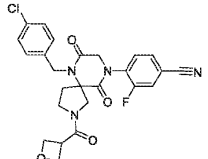
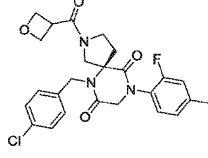
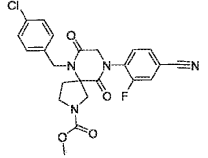
370		(R)-6-(4-хлорбензил)-N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксамид
371		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксамид
372		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
373		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
374		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

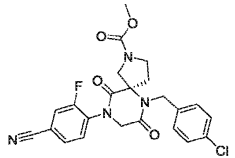
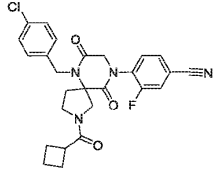
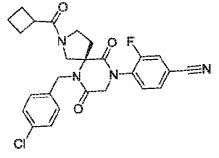
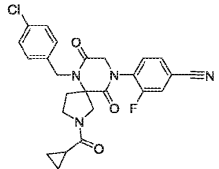
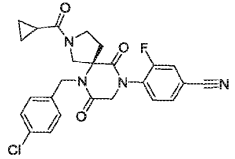
375		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
376		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
377		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
378		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
379		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

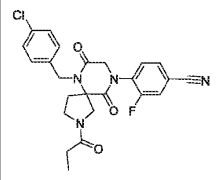
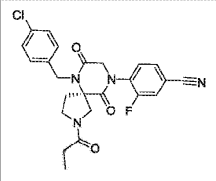
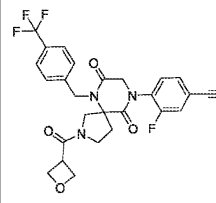
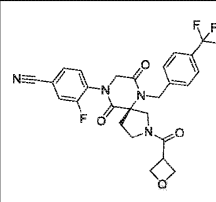
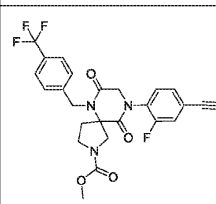
380		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
381		6-(4-хлорбензил)-N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
382		(R)-6-(4-хлорбензил)-N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
383		6-(4-хлорбензил)-N,9-диизопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
384		(R)-6-(4-хлорбензил)-N,9-диизопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид

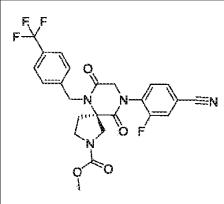
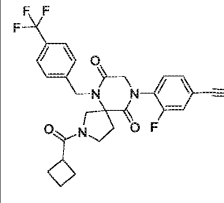
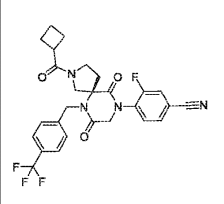
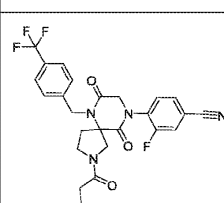
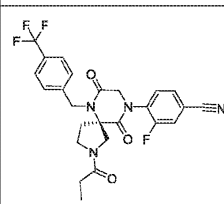
385		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксамид
386		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксамид
387		6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
388		(R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид
389		6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион

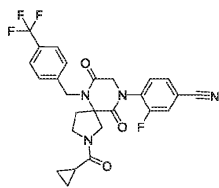
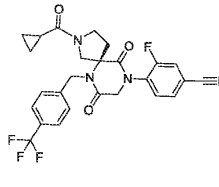
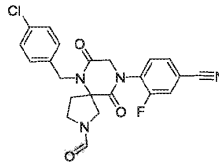
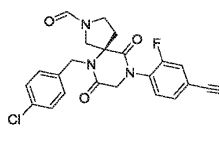
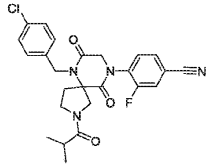
390		(R)-4-(2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
391		трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
392		трет-бутил-(R)-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
393		трет-бутил-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
394		трет-бутил-(R)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат

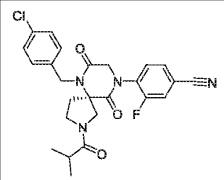
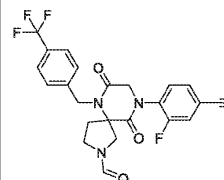
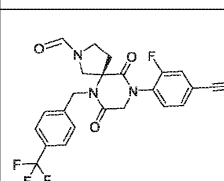
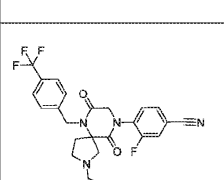
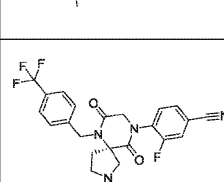
395		4-(2-ацетил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
396		(R)-4-(2-ацетил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
397		4-(6-(4-хлорбензил)-2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
398		(R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
399		метил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат

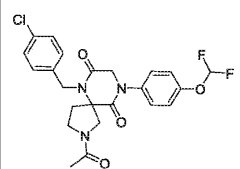
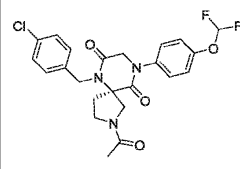
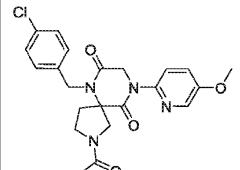
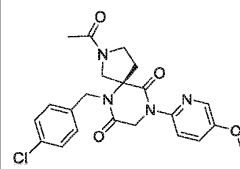
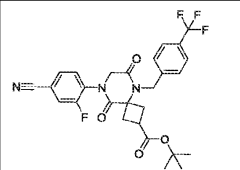
400		метил-(R)-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
401		4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
402		(R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
403		4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
404		(R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил

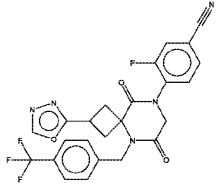
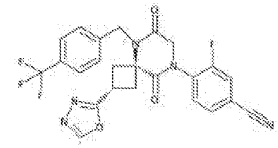
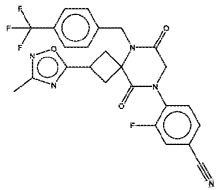
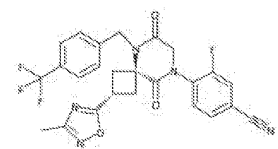
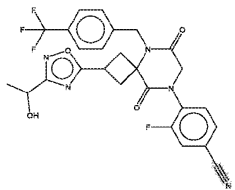
405		4-(6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2-пропионил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
406		(R)-4-(6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2-пропионил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
407		3-фтор-4-(2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил
408		(R)-3-фтор-4-(2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил
409		метил-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат

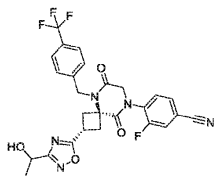
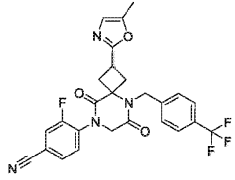
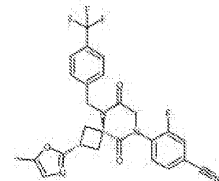
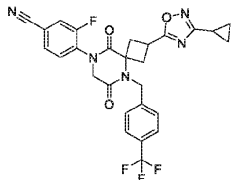
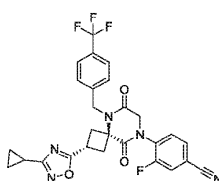
410		метил-(R)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксилат
411		4-(2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
412		(R)-4-(2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
413		4-(7,10-диоксо-2-пропионил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
414		(R)-4-(7,10-диоксо-2-пропионил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил

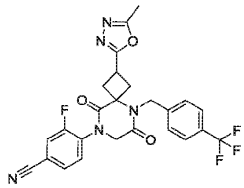
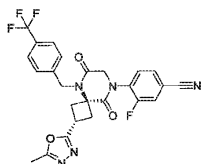
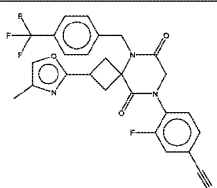
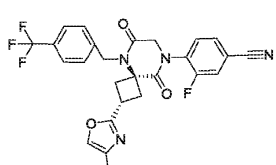
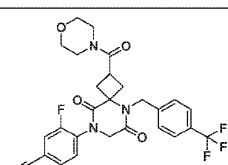
415		4-(2-((циклопропанкарбонил)- 7,10-диоксо-6-(4-((трифторметил)бензил)- 2,6,9- триазаспиرو[4.5]декан-9- ил)-3-фторбензонитрил
416		(R)-4-(2-((циклопропанкарбонил)- 7,10-диоксо-6-(4-((трифторметил)бензил)- 2,6,9- триазаспиرو[4.5]декан-9- ил)-3-фторбензонитрил
417		4-(6-(4-хлорбензил)-2- формил-7,10-диоксо-2,6,9- триазаспиرو[4.5]декан-9- ил)-3-фторбензонитрил
418		(R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2- формил-7,10-диоксо-2,6,9- триазаспиро[4.5]декан-9- ил)-3-фторбензонитрил
419		4-(6-(4-хлорбензил)-2- изобутирил-7,10-диоксо- 2,6,9- триазаспиро[4.5]декан-9- ил)-3-фторбензонитрил

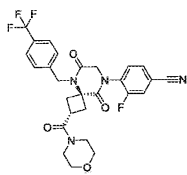
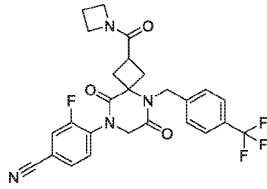
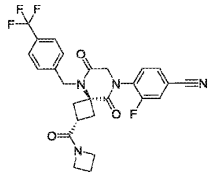
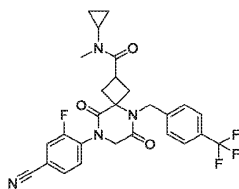
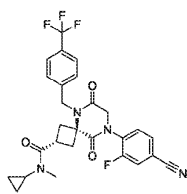
420		(R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-изобутирил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил
421		3-фтор-4-(2-формил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил
422		(R)-3-фтор-4-(2-формил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил
423		3-фтор-4-(2-изобутирил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил
424		(R)-3-фтор-4-(2-изобутирил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил

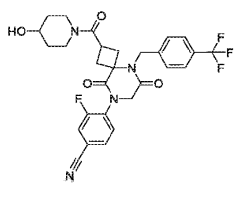
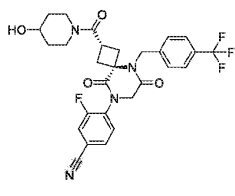
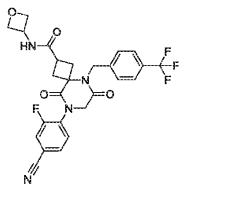
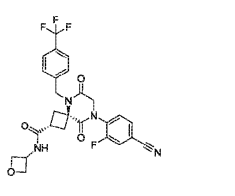
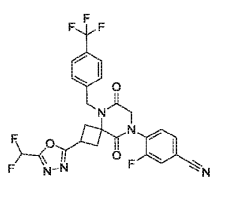
425		2-ацетил-6-(4-хлорбензил)- 9-(4-(дифторметокси)фенил)- 2,6,9- триазаспиро[4.5]декан- 7,10-дион
426		(R)-2-ацетил-6-(4- хлорбензил)-9-(4-(дифторметокси)фенил)- 2,6,9- триазаспиро[4.5]декан- 7,10-дион
427		2-ацетил-6-(4-хлорбензил)- 9-(5-метоксипиридин-2-ил)- 2,6,9- триазаспиро[4.5]декан- 7,10-дион
428		(R)-2-ацетил-6-(4- хлорбензил)-9-(5- метоксипиридин-2-ил)- 2,6,9- триазаспиро[4.5]декан- 7,10-дион
429		трет-бутил-8-(4-циано-2- фторфенил)-6,9-диоксо-5- (4-(трифторметил)бензил)- 5,8-дiazаспиро[3.5]нонан- 2-карбоксилат

430		4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
431		4-((2r,4r)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
432		3-фтор-4-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
433		3-фтор-4-((2r,4r)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
434		3-фтор-4-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил

435		3-фтор-4-((2r,4r)-2-(3-(1-гидроксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
436		3-фтор-4-(2-(5-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
437		3-фтор-4-((2r,4r)-2-(5-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
438		4-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
439		4-((2r,4r)-2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил

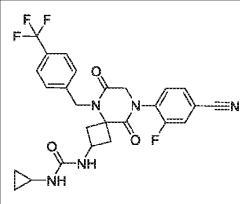
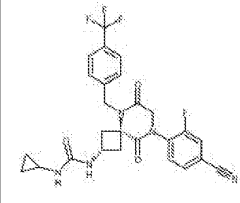
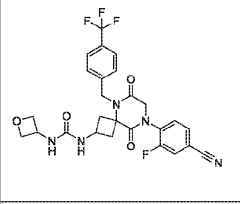
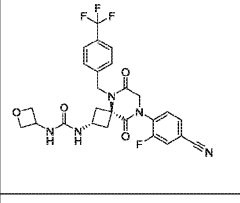
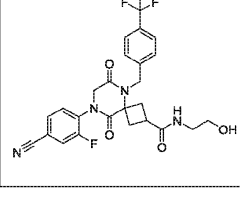
440		3-фтор-4-(2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
441		3-фтор-4-((2г,4г)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
442		3-фтор-4-(2-(4-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
443		3-фтор-4-((2г,4г)-2-(4-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
444		3-фтор-4-(2-(морфолин-4-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил

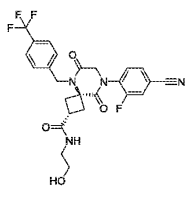
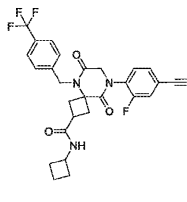
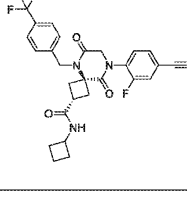
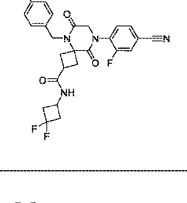
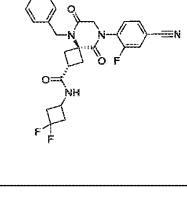
445		3-фтор-4-((2г,4г)-2-(морфолин-4-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
446		4-(2-(азетидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
447		4-((2г,4г)-2-(азетидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
448		8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
449		(2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

450		3-фтор-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
451		3-фтор-4-((2г,4г)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
452		8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
453		(2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
454		4-(2-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил

455		4-((2г,4г)-2-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
456		4-(2-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
457		4-((2г,4г)-2-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
458		8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид
459		(2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид

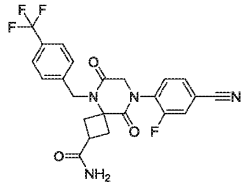
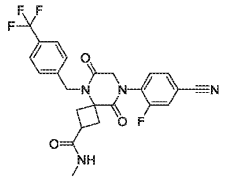
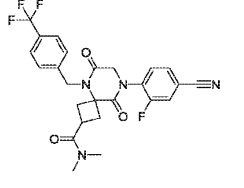
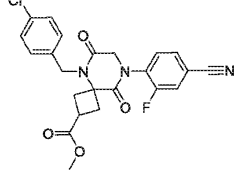
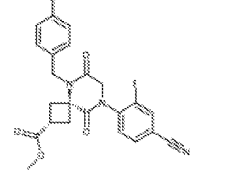
460		(2r,4R)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
461		(2r,4R)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
462		8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
463		1-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метилмочевина
464		1-((2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метилмочевина

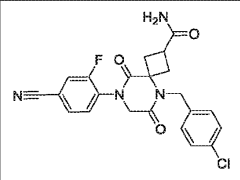
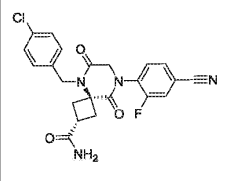
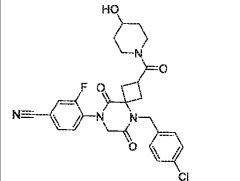
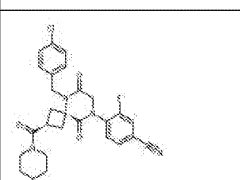
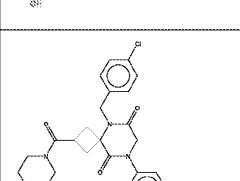
465		1-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-циклопропилмочевина
466		1-((2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-циклопропилмочевина
467		1-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)мочевина
468		1-((2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)мочевина
469		8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(2-гидроксиэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

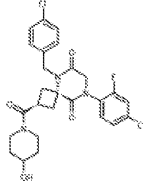
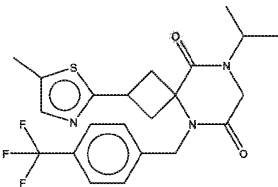
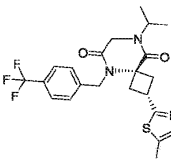
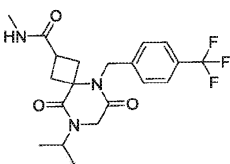
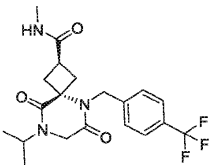
470		(2,4,6-трифторфенил)-N-(2-гидроксиэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
471		8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклобутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
472		(2,4,6-трифторфенил)-N-циклобутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
473		8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
474		(2,4,6-трифторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

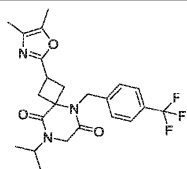
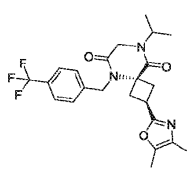
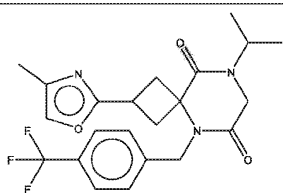
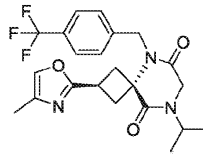
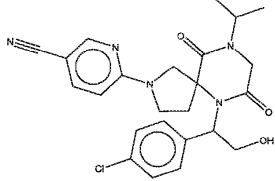
475		3-фтор-4-(2-(гидроксиметил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
476		3-фтор-4-((2г,4г)-2-(гидроксиметил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
477		8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
478		(2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
479		3-фтор-4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил

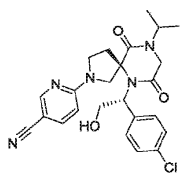
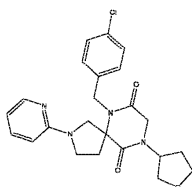
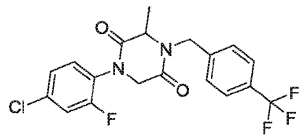
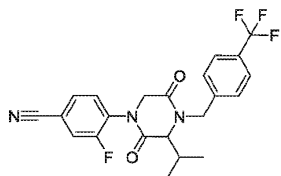
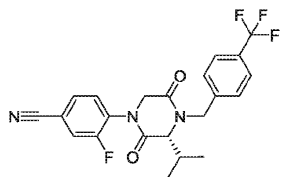
480		3-фтор-4-((2г,4г)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
481		8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
482		(2г,4г)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
483		8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
484		3-фтор-4-(2-гидрокси-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил

485		8-(4-циано-2-фторфенил)- 6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 5,8-дiazаспиرو[3.5]нонан- 2-карбоксамид
486		8-(4-циано-2-фторфенил)- N-метил-6,9-диоксо-5-(4- (трифторметил)бензил)- 5,8-дiazаспиرو[3.5]нонан- 2-карбоксамид
487		8-(4-циано-2-фторфенил)- N,N-диметил-6,9-диоксо-5- (4-(трифторметил)бензил)- 5,8-дiazаспиرو[3.5]нонан- 2-карбоксамид
488		метил-5-(4-хлорбензил)-8- (4-циано-2-фторфенил)- 6,9-диоксо-5,8- дiazаспиро[3.5]нонан-2- карбоксилат
489		метил-(2r,4r)-5-(4- хлорбензил)-8-(4-циано-2- фторфенил)-6,9-диоксо- 5,8-дiazаспиро[3.5]нонан- 2-карбоксилат

490		5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
491		(2r,4r)-5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
492		4-(5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
493		4-((2r,4r)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
494		8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

495		(2r,4r)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
496		8-изопропил-2-(5-метилтиазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
497		(2s,4s)-8-изопропил-2-(5-метилтиазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
498		8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
499		(2r,4r)-8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

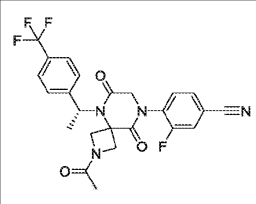
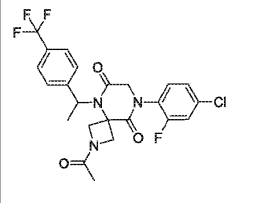
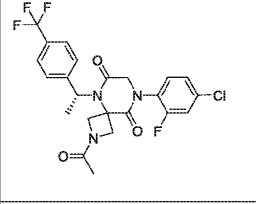
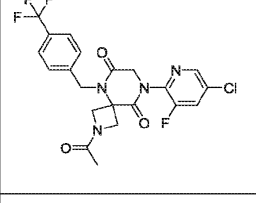
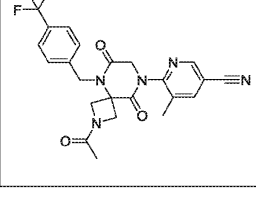
500		2-(4,5-диметилотксазол-2-ил)-8-изопропил-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
501		(2r,4r)-2-(4,5-диметилотксазол-2-ил)-8-изопропил-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
502		8-изопропил-2-(4-метилотксазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
503		(2r,4r)-8-изопропил-2-(4-метилотксазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
504		6-(6-(1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспи́ро[4.5]декан-2-ил)никотинитрил

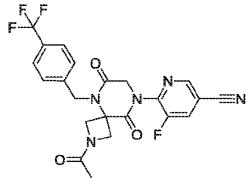
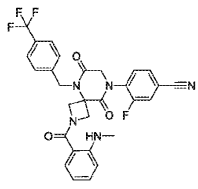
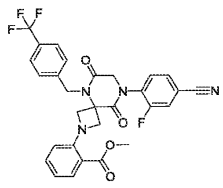
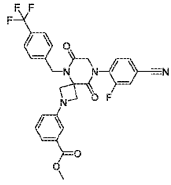
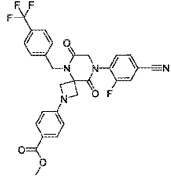
505		6-((R)-6-((R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинитрил
506		6-(4-хлорбензил)-2-(пиридин-2-ил)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион
507		1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
508		3-фтор-4-(3-изопропил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил
509		(R)-3-фтор-4-(3-изопропил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил

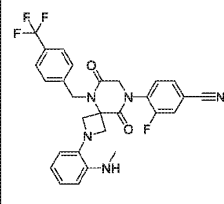
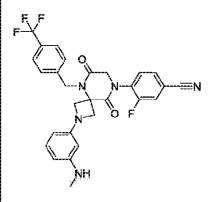
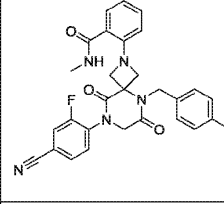
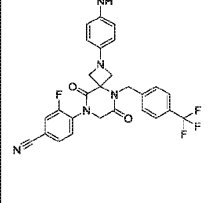
510		4-(3-циклобутил-2,5- диоксо-4-(4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-ил)-3- фторбензонитрил
511		(R)-4-(3-циклобутил-2,5- диоксо-4-(4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-ил)-3- фторбензонитрил
512		4-(3-(трет-бутоксиметил)- 2,5-диоксо-4-(4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-ил)-3- фторбензонитрил
513		(R)-4-(3-(трет- бутоксиметил)-2,5-диоксо- 4-(4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-ил)-3- фторбензонитрил
514		3-фтор-4-(3- (гидроксиметил)-2,5- диоксо-4-(4- (трифторметил)бензил)пип еразин-1-ил)бензонитрил

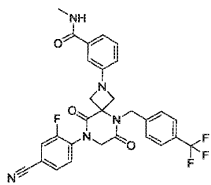
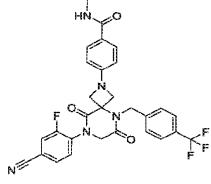
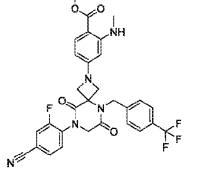
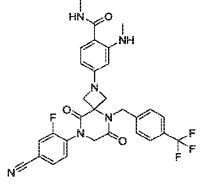
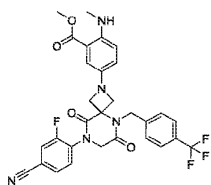
515		(R)-3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил
516		2-ацетил-8-(4-метилциклогексил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиرو[3.5]нонан-6,9-дион
517		2-ацетил-8-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиرو[3.5]нонан-6,9-дион
518		8-(3-цианоциклопентил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
519		8-((1R,3R)-3-цианоциклопентил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

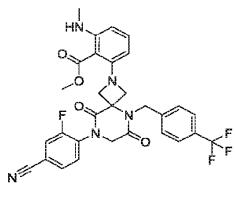
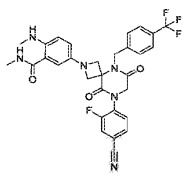
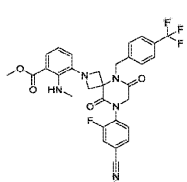
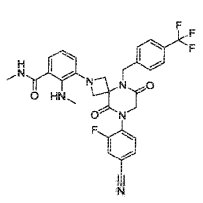
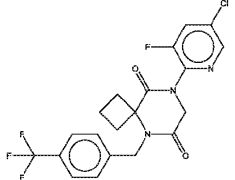
520		4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)циклогексан-1-карбонитрил
521		(1s,4s)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)циклогексан-1-карбонитрил
522		9-имино-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6-он
523		(R)-9-имино-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6-он
524		4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил

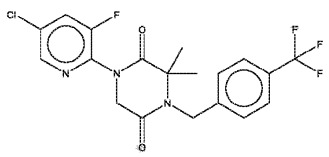
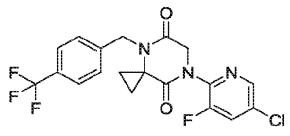
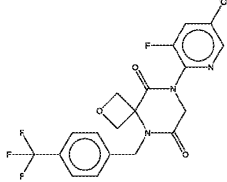
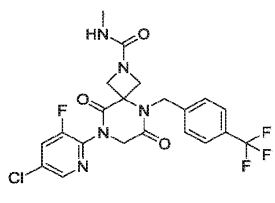
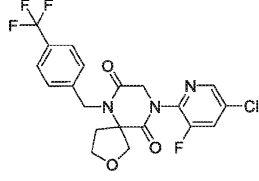
525		(R)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил
526		2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
527		(R)-2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
528		2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
529		6-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-5-метилникотинитрил

530		6-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-5-фторникотинонитрил
531		3-фтор-4-(2-(2-(метиламино)бензоил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
532		метил-4-(8-(2-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензоат
533		метил-4-(8-(3-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензоат
534		метил-4-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензоат

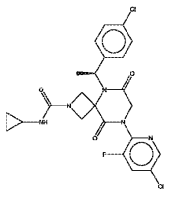
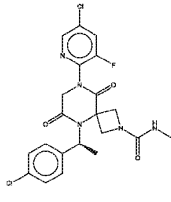
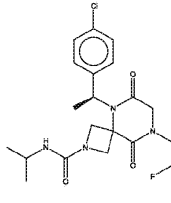
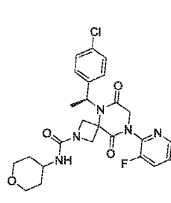
535		3-фтор-4-(2-(2-(метиламино)фенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
536		3-фтор-4-(2-(3-(метиламино)фенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил
537		2-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метилбензамид
538		3-фтор-4-(2-(4-(метиламино)фенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил

539		3-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метилбензамид
540		4-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метилбензамид
541		метил-4-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(метиламино)бензоат
542		4-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метил-2-(метиламино)бензамид
543		метил-4-(8-(5-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(метиламино)бензоат

544		метил-4-(8-(2-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиرو[3.5]нонан-2-ил)-6-(метиламино)бензоат
545		5-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиرو[3.5]нонан-2-ил)-N-метил-2-(метиламино)бензамид
546		метил-4-(8-(3-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиرو[3.5]нонан-2-ил)-2-(метиламино)бензоат
547		3-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиرو[3.5]нонан-2-ил)-N-метил-2-(метиламино)бензамид
548		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

549		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
550		7-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-дион
551		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
552		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
553		9-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-6,9-дiazаспиро[4.5]декан-7,10-дион

554		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-изопропил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
555		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-циклобутил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
556		(S)-2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
557		(2R,4R)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
558		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

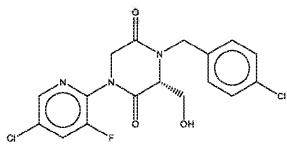
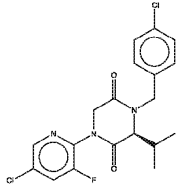
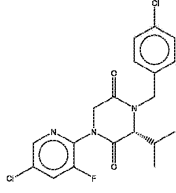
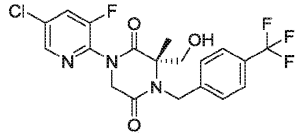
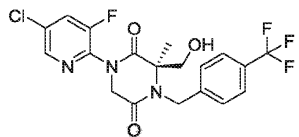
559		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
560		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-этил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
561		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
562		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-6,9-диоксо-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

563		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-метил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
564		(S)-2-ацетил-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-8-(5-(диформетил)-3-фторпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
565		(S)-2-ацетил-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-8-(3-фтор-5-(триформетил)пиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
566		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-(2,2-дифторэтил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
567		метил-(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

568		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегид
569		2,2-дифторэтил-(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
570		(S)-2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
571		(S)-2-ацетил-8-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
572		9-ацетил-4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1,4,9-триазаспиро[5.5]ундекан-2,5-дион

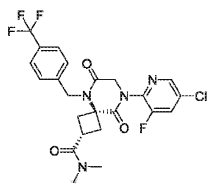
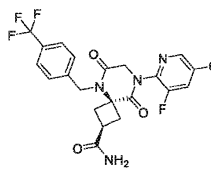
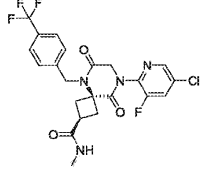
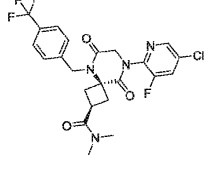
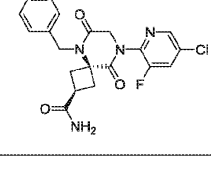
573		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
574		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
575		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-окса-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
576		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3,3-диметилпиперазин-2,5-дион
577		7-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-4,7-дiazаспи́ро[2.5]октан-5,8-дион
578		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((S)-1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

579		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((R)-1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
580		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((S)-1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
581		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((R)-1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
582		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
583		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
584		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-2,5-дион

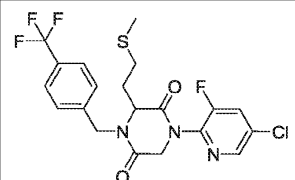
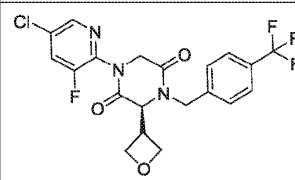
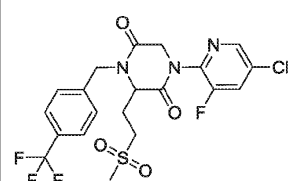
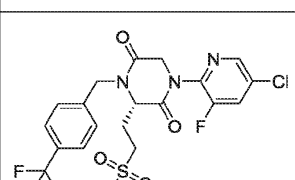
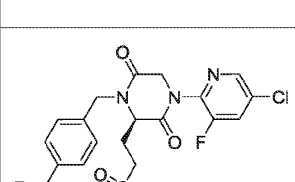
585		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-2,5-дион
586		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-изопропилпиперазин-2,5-дион
587		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-изопропилпиперазин-2,5-дион
588		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
589		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

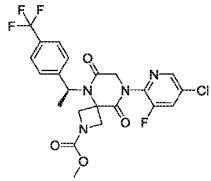
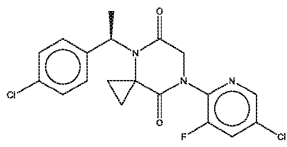
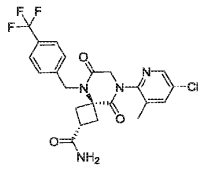
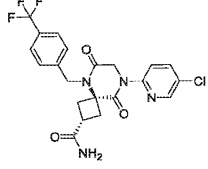
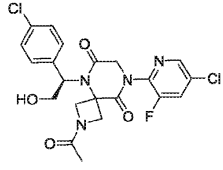
590		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-изопропил-4-((S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-2,5-дион
591		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-изопропил-4-((S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-2,5-дион
592		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
593		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2,2-дифторэтил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
594		этил-(2г,4г)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

595		этил-(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
596		этил-(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
597		этил-(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
598		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
599		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

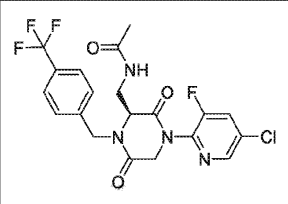
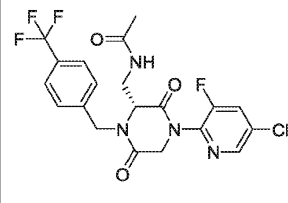
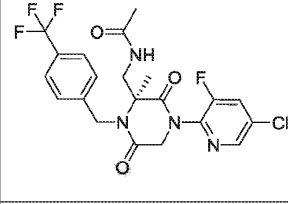
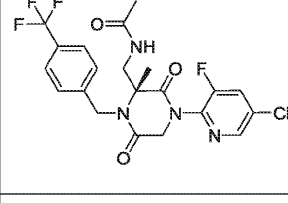
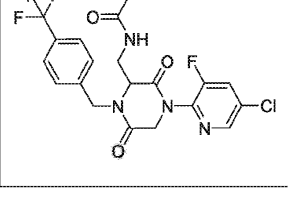
600		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
601		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
602		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
603		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
604		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

605		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N-метил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
606		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
607		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N-метил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
608		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
609		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

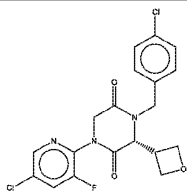
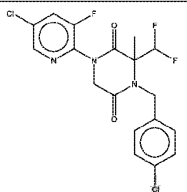
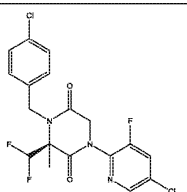
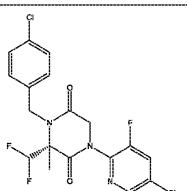
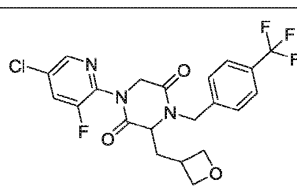
610		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(2-(метилтио)этил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
611		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
612		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
613		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
614		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

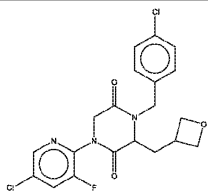
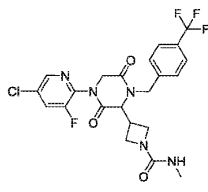
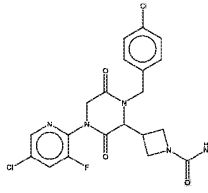
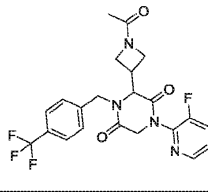
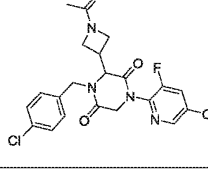
615		метил-(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
616		(R)-7-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(1-(4-хлорфенил)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-дион
617		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
618		(2r,4r)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
619		(R)-2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

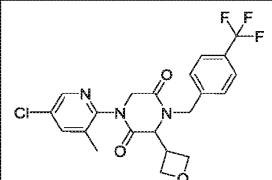
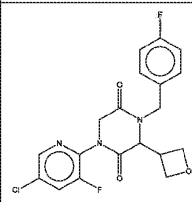
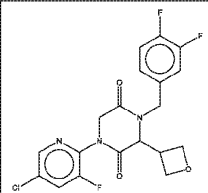
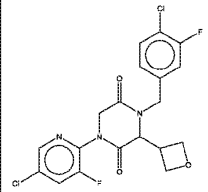
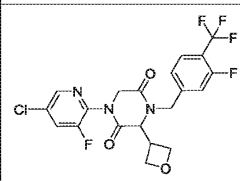
620		(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегид
621		(3S,6S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
622		(3R,6R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
623		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
624		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

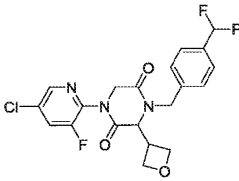
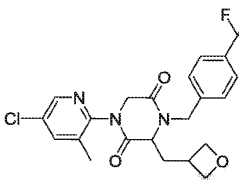
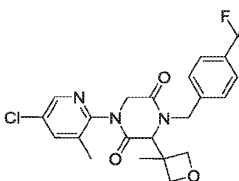
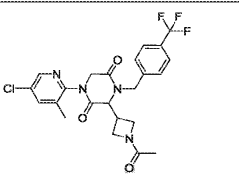
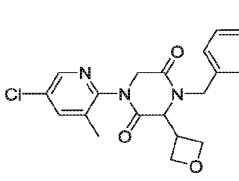
625		(S)-N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид
626		(R)-N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид
627		(S)-N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид
628		(R)-N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид
629		N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид

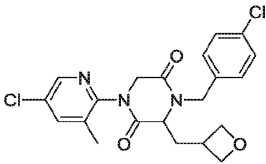
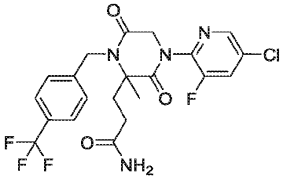
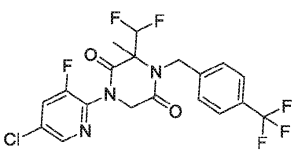
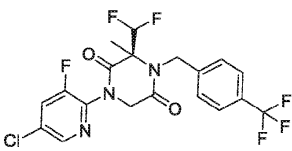
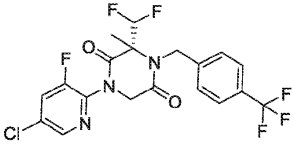
630		N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид
631		N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-2-метил-3,6-диоксопиперазин-2-ил)метил)ацетамид
632		N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)метил)ацетамид
633		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
634		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

635		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
636		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(дифторметил)-3-метилпиперазин-2,5-дион
637		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(дифторметил)-3-метилпиперазин-2,5-дион
638		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(дифторметил)-3-метилпиперазин-2,5-дион
639		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

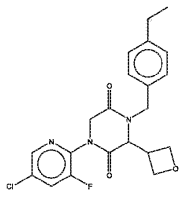
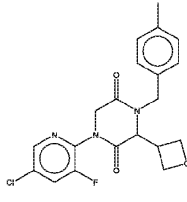
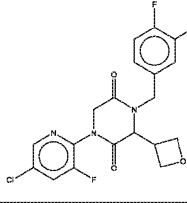
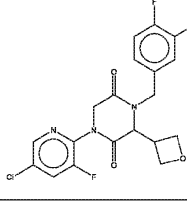
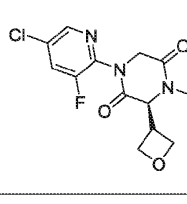
640		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-илметил)пиперазин-2,5-дион
641		3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)-N-метилазетидин-1-карбоксамид
642		3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)-N-метилазетидин-1-карбоксамид
643		3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
644		3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)пиперазин-2,5-дион

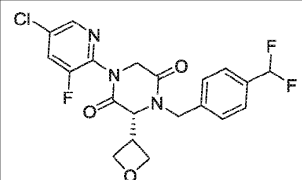
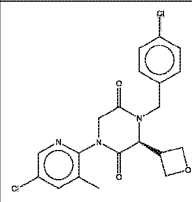
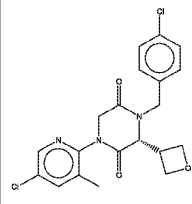
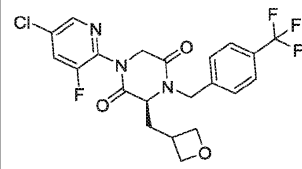
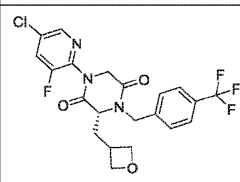
645		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
646		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
647		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
648		4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
649		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

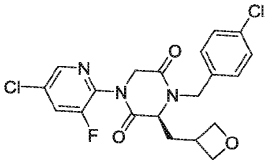
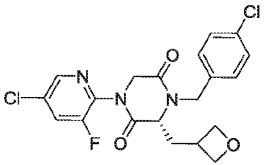
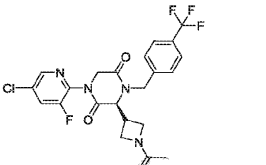
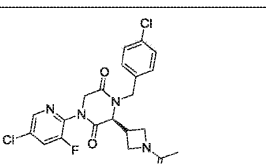
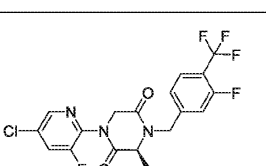
650		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
651		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-илметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
652		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
653		3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
654		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

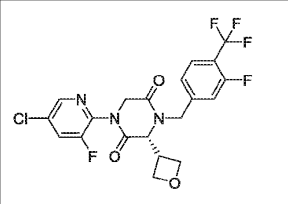
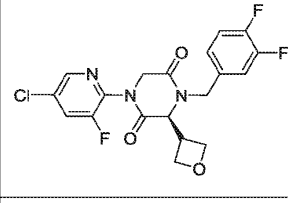
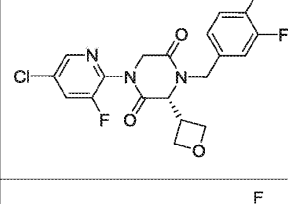
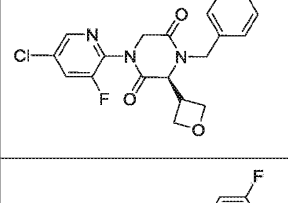
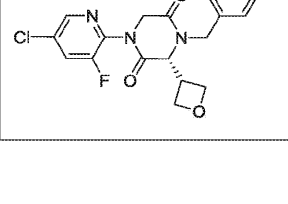
655		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-илметил)пиперазин-2,5-дион
656		3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)пропанамид
657		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(дифторметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
658		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(дифторметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
659		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(дифторметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

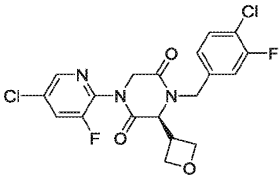
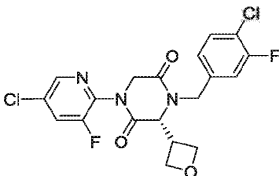
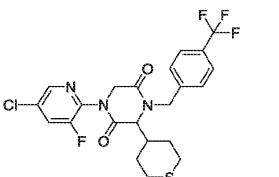
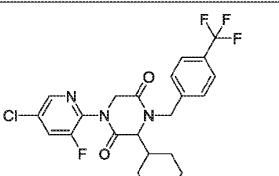
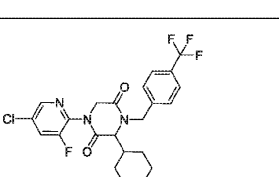
660		(S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-изопропилпиперазин-2,5-дион
661		3-((1-ацетилазетидин-3-ил)метил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
662		3-((1-ацетилазетидин-3-ил)метил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)пиперазин-2,5-дион
663		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
664		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

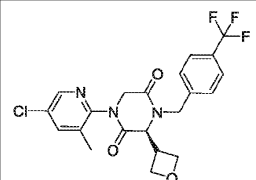
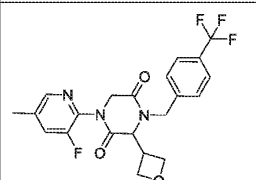
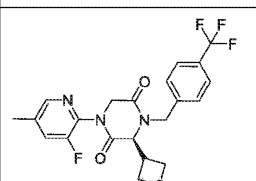
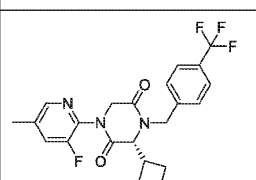
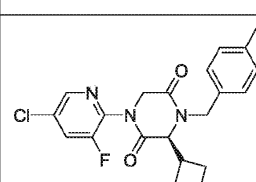
665		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-этилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
666		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
667		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
668		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
669		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(диформетил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

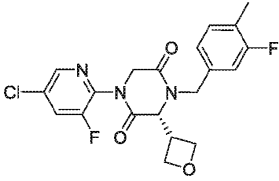
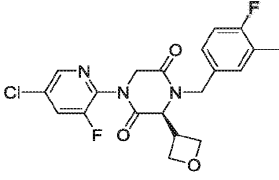
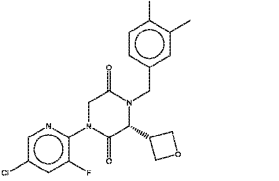
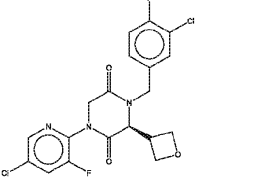
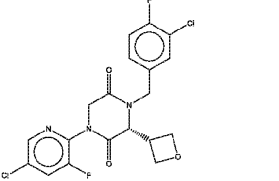
670		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
671		(S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
672		(R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
673		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-илметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
674		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-илметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

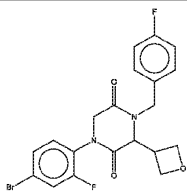
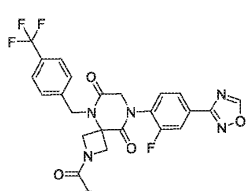
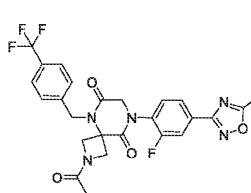
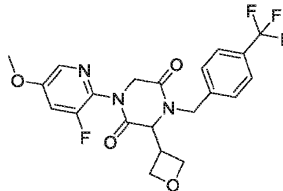
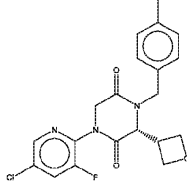
675		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-илметил)пиперазин-2,5-дион
676		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-илметил)пиперазин-2,5-дион
677		(S)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
678		(S)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)пиперазин-2,5-дион
679		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

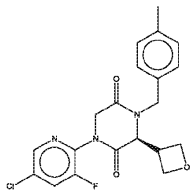
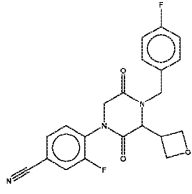
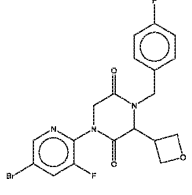
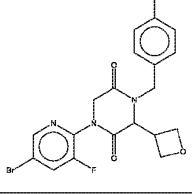
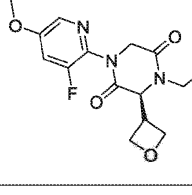
680		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
681		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
682		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
683		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
684		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

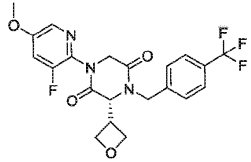
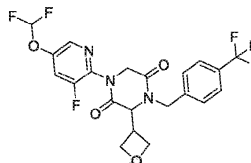
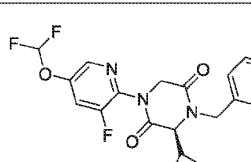
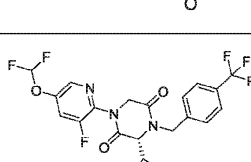
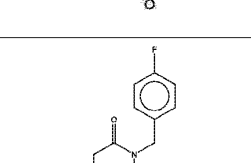
685		(S)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
686		(R)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
687		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
688		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
689		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

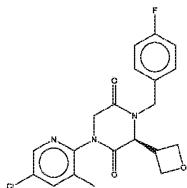
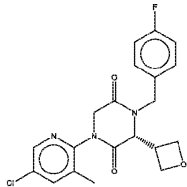
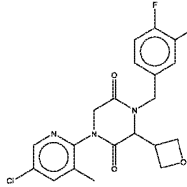
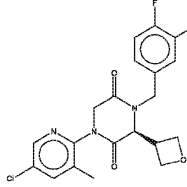
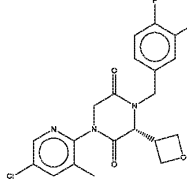
690		(S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
691		1-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
692		(S)-1-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
693		(R)-1-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
694		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

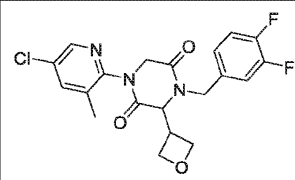
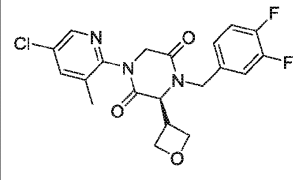
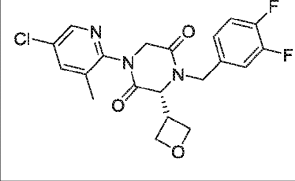
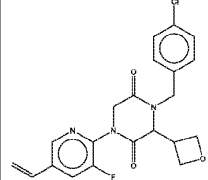
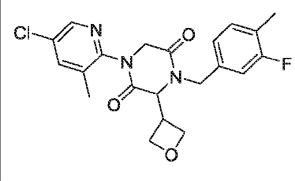
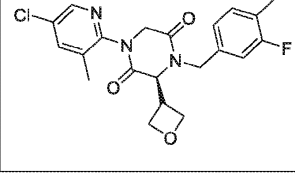
695		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
696		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
697		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
698		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
699		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

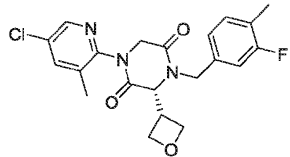
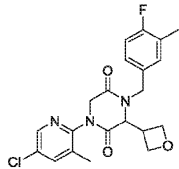
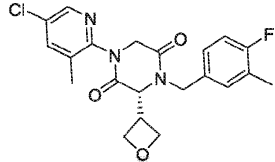
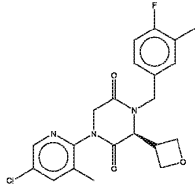
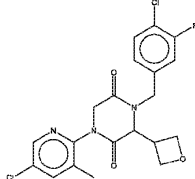
700		1-(4-бром-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
701		2-ацетил-8-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
702		2-ацетил-8-(2-фтор-4-(трифторметил)бензил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
703		1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
704		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

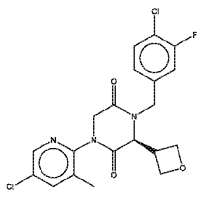
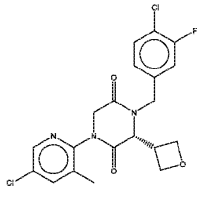
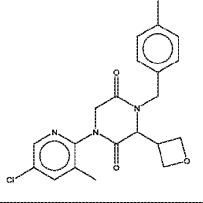
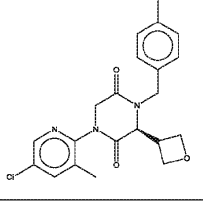
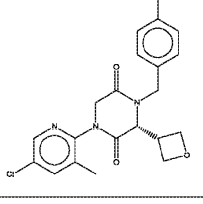
705		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
706		3-фтор-4-(4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)-2,5-диоксопиперазин-1-ил)бензонитрил
707		1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
708		1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
709		(S)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

710		(R)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
711		1-(5-(дифторметокси)-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
712		(S)-1-(5-(дифторметокси)-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
713		(R)-1-(5-(дифторметокси)-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
714		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

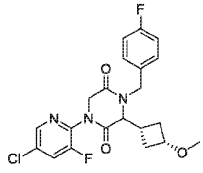
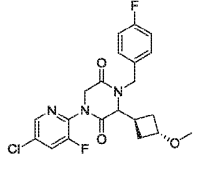
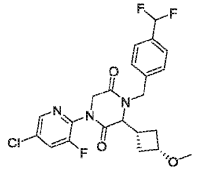
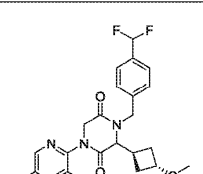
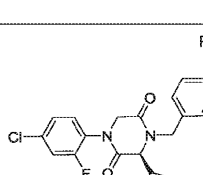
715		(S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
716		(R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
717		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
718		(S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
719		(R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

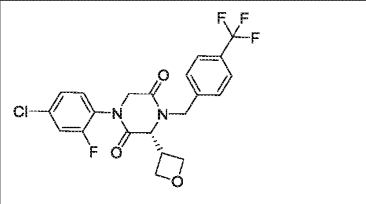
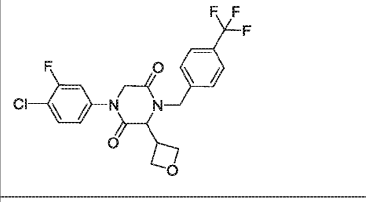
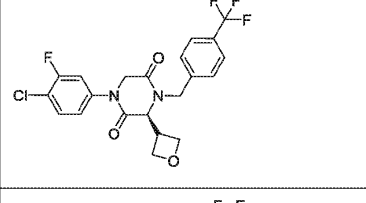
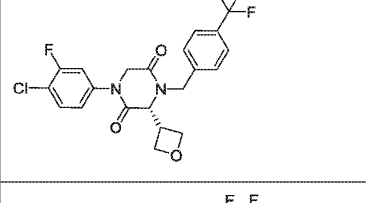
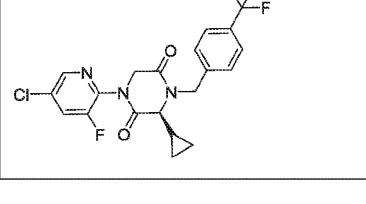
720		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
721		(S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
722		(R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
723		4-(4-хлорбензил)-1-(3-фтор-5-винилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
724		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
725		(S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

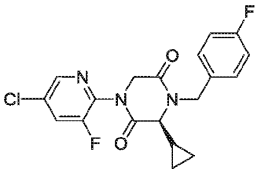
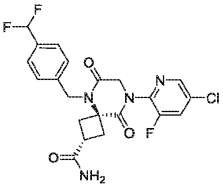
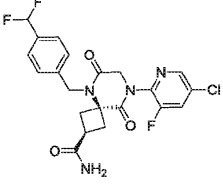
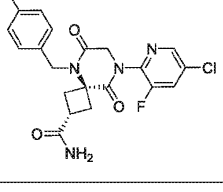
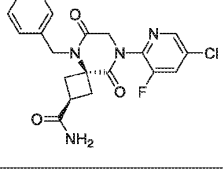
726		(R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
727		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
728		(R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
729		(S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
730		4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

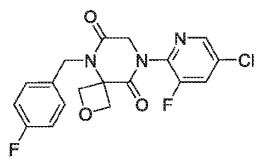
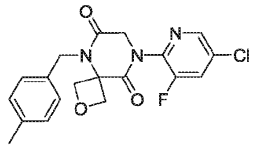
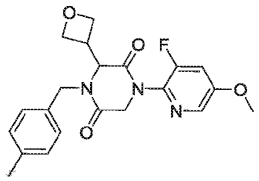
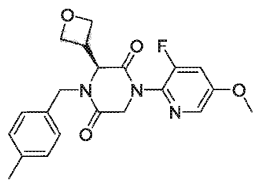
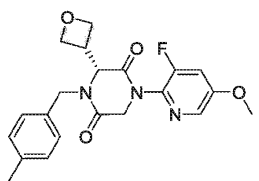
731		(S)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
732		(R)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
733		1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
734		(S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
735		(R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

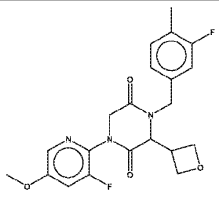
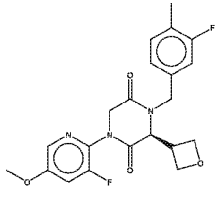
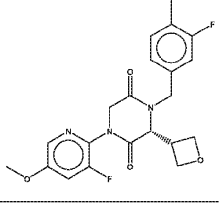
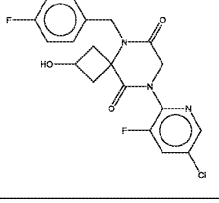
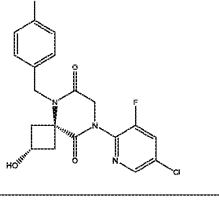
736		5-фтор-6-(3-(оксетан-3-ил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинитрил
737		1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
738		1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
739		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
740		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

741		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
742		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
743		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
744		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
745		(S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

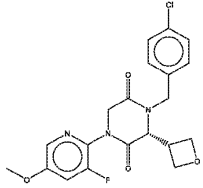
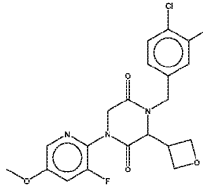
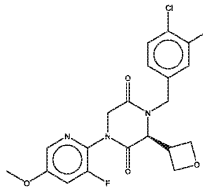
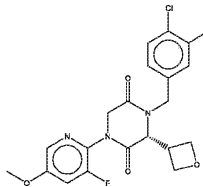
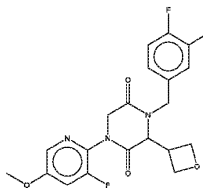
746		(R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
747		1-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
748		(S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
749		(R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
750		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-циклопропил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

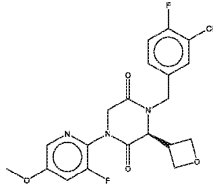
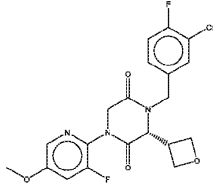
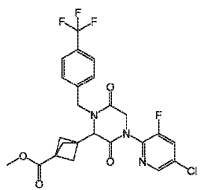
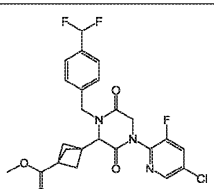
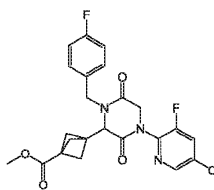
751		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-циклопропил-4-(4-фторбензил)пиперазин-2,5-дион
752		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид
753		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид
754		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид
755		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид

756		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-окса-5,8-диаза Spiro[3.5]нонан-6,9-дион
757		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-метилбензил)-2-окса-5,8-диаза Spiro[3.5]нонан-6,9-дион
758		1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
759		(S)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
760		(R)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

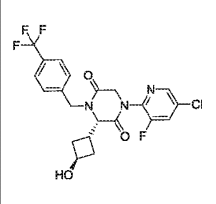
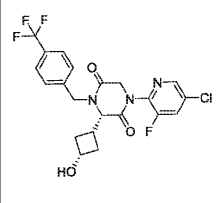
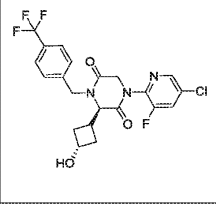
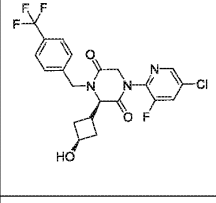
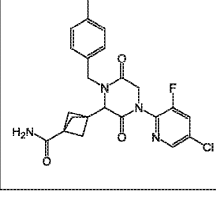
761		4-(3-фтор-4-метилбензил)- 1-(3-фтор-5- метоксипиридин-2-ил)-3- (оксетан-3-ил)пиперазин- 2,5-дион
762		(S)-4-(3-фтор-4- метилбензил)-1-(3-фтор-5- метоксипиридин-2-ил)-3- (оксетан-3-ил)пиперазин- 2,5-дион
763		(R)-4-(3-фтор-4- метилбензил)-1-(3-фтор-5- метоксипиридин-2-ил)-3- (оксетан-3-ил)пиперазин- 2,5-дион
764		8-(5-хлор-3-фторпиридин- 2-ил)-5-(4-фторбензил)-2- гидрокси-5,8- диазаспиро[3.5]нонан-6,9- дион
765		(2r,4r)-8-(5-хлор-3- фторпиридин-2-ил)-5-(4- фторбензил)-2-гидрокси- 5,8-диазаспиро[3.5]нонан- 6,9-дион

766		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-метилбензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
767		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-метилбензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
768		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
769		4-(4-хлорбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
770		(S)-4-(4-хлорбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

771		(R)-4-(4-хлорбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
772		4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
773		(S)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
774		(R)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
775		4-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион

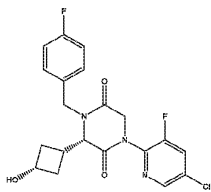
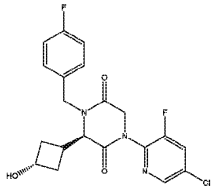
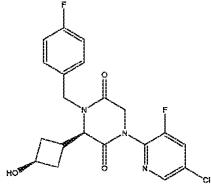
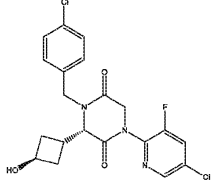
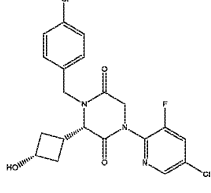
776		(S)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
777		(R)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион
778		метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат
779		метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-(дифторметил)бензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат
780		метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат

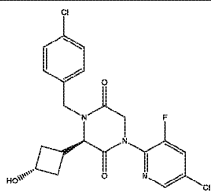
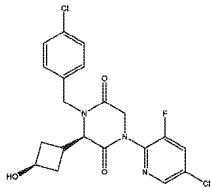
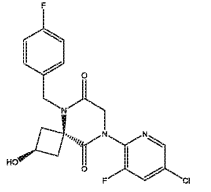
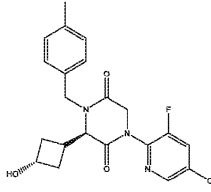
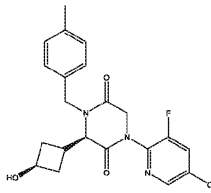
781		метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-метилбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат
782		этил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат
783		3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
784		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
785		2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

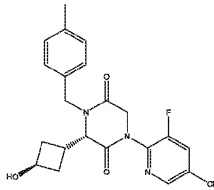
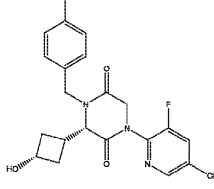
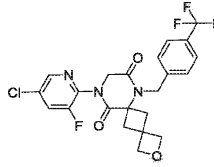
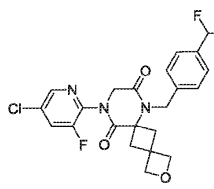
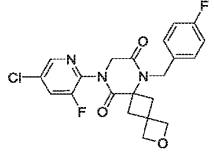
786		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
787		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
788		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
789		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
790		3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-(дифторметил)бензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

791		3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
792		3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-метилбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
793		(S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
794		(R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
795		(S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион

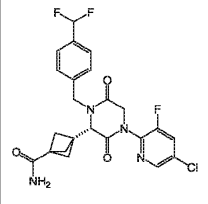
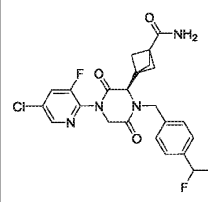
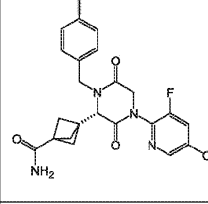
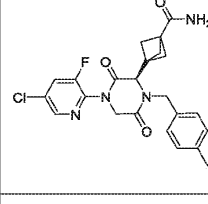
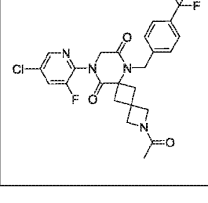
796		(R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-((1г,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
797		(2s,4s)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
798		(2г,4г)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
799		8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
800		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион

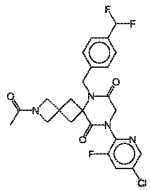
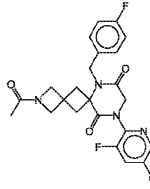
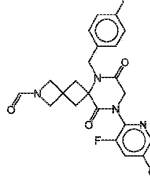
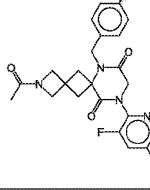
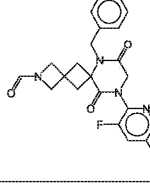
801		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
802		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
803		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
804		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
805		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион

806		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
807		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
808		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
809		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион
810		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион

811		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион
812		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион
813		10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-7,10-диазадиспиро[3.1.56.14]до декан-8,11-дион
814		10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-(дифторметил)бензил)-2-окса-7,10-диазадиспиро[3.1.56.14]до декан-8,11-дион
815		10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-фторбензил)-2-окса-7,10-диазадиспиро[3.1.56.14]до декан-8,11-дион

816		10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-метилбензил)-2-окса-7,10-диазадиспиро[3.1.5.6.14]декан-8,11-дион
817		(S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
818		(R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
819		(S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-фторбензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
820		(R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-фторбензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

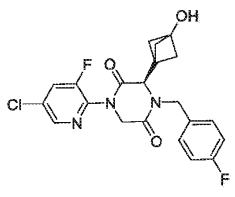
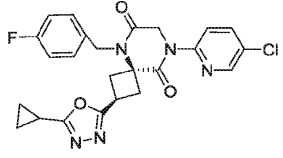
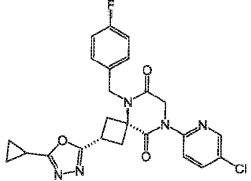
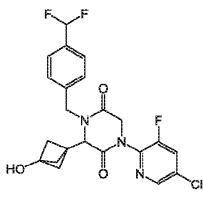
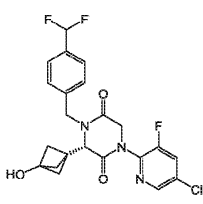
821		(S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(диформетил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
822		(R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(диформетил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
823		(S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-метилбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
824		(R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-метилбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
825		2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-(трифторметил)бензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.5.6.14]додекан-8,11-дион

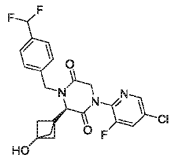
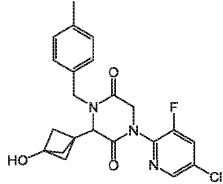
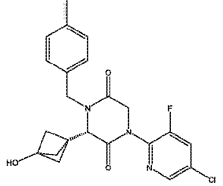
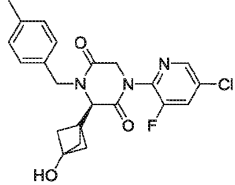
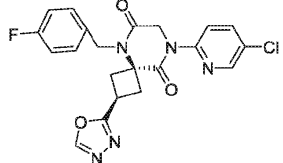
826		2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-(диформетил)бензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-8,11-дион
827		2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-фторбензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-8,11-дион
828		10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-фторбензил)-8,11-диоксо-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-2-карбальдегид
829		2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-метилбензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-8,11-дион
830		10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-метилбензил)-8,11-диоксо-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-2-карбальдегид

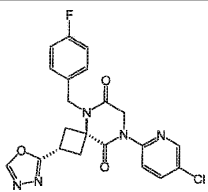
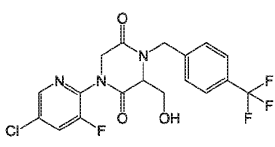
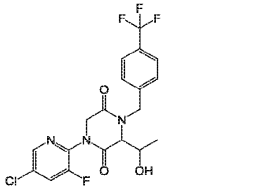
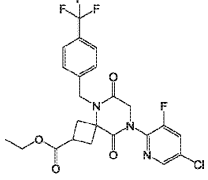
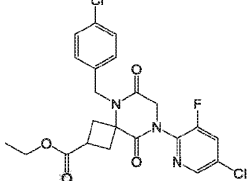
831		2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-хлорбензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-8,11-дион
832		10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-хлорбензил)-8,11-диоксо-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-2-карбальдегид
833		(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
834		(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
835		3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

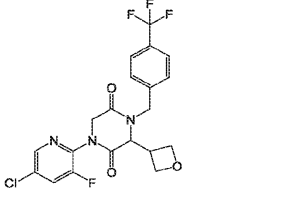
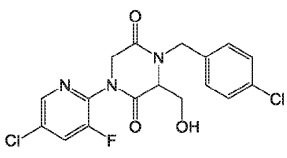
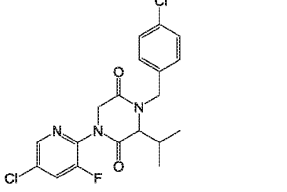
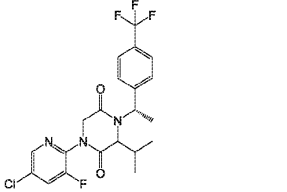
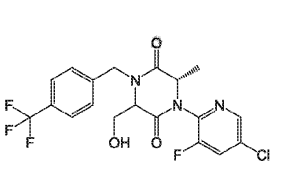
836		(S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
837		(R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид
838		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
839		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
840		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

841		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион
842		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион
843		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион
844		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион
845		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион

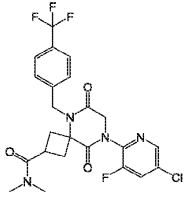
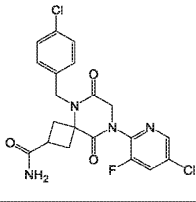
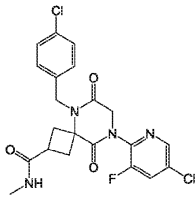
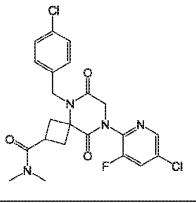
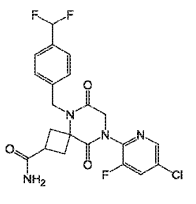
846		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион
847		(2s,4s)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
848		(2r,4r)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион
849		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион
850		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион

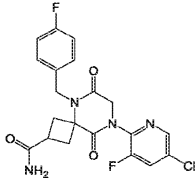
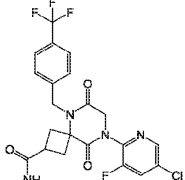
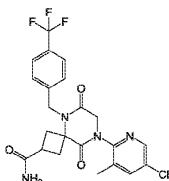
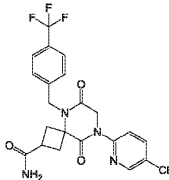
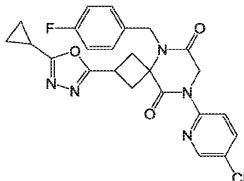
851		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(диформетил)бензил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион
852		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион
853		(S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион
854		(R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион
855		(2s,4s)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

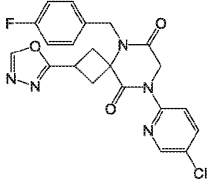
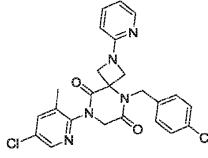
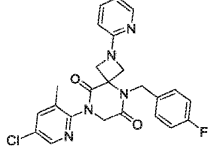
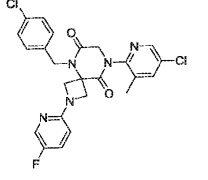
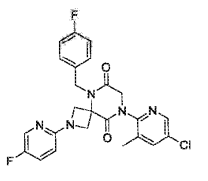
856		(2r,4r)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
857		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
858		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
859		этил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат
860		этил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат

861		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
862		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-2,5-дион
863		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-изопропилпиперазин-2,5-дион
864		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-изопропил-4-((S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-2,5-дион
865		(6S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион

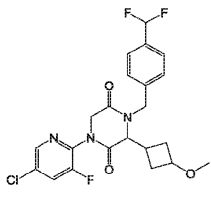
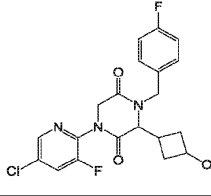
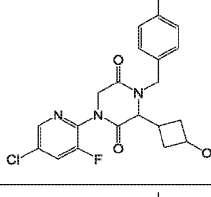
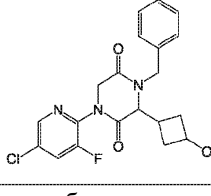
866		1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
867		8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
868		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-метилбензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
869		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-гидрокси-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
870		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

871		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
872		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
873		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N-метил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
874		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
875		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид

876		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
877		8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
878		8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
879		8-(5-хлорпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид
880		8-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

881		8-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
882		8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-(пиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
883		8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(пиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
884		8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион
885		8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион

886		6-(8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
887		6-(8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил
888		(6R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
889		1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-метоксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион
890		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион

891		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(диформетил)бензил)-3-(3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
892		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
893		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион
894		1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион

В некоторых вариациях любое из описанных в данном документе соединений, таких как соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или любой их вариации, или соединений табл. 1 может быть дейтерировано (например, атом водорода заменен атомом дейтерия). В некоторых из этих вариаций соединение дейтерируется в одном месте. В других вариантах соединение дейтерируется в нескольких местах. Дейтерированные соединения могут быть получены из дейтерированных исходных веществ способом, аналогичным получению соответствующих недейтерированных соединений. Атомы водорода также могут быть заменены атомами дейтерия с использованием другого метода, известного в данной области. Любая приведенная в данном документе формула, такая как формула (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2) предназначена для представления соединений, имеющих структуры, изображенные структурной формулой, а также определенные вариации или формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в данном описании, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в разных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в рамках формулы. Таким образом, любая приведенная в данном документе формула предназначена для представления рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропоизомерных форм, и их смесей в любом соотношении. Когда соединение табл. 1 изображено с определенной стереохимической конфигурацией, в данном документе также предоставлена любая альтернативная стереохимическая конфигурация соединения, а также смесь стереоизомеров соединения в любом соотношении. Например, когда соединение из табл. 1 имеет стереоцентр, который имеет стереохимическую конфигурацию "S", в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения, причем данный стереоцентр находится в стереохимической конфигурации "R". Аналогичным образом, когда соединение из табл. 1 имеет стереоцентр, который находится в "R"-конфигурации, в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения в "S" стереохимической конфигурации. Также предложены смеси соединения со стереохимической конфигурацией "S" и "R". Кроме того, если соединение из табл. 1 имеет два или более стереоцентра, также предложены любые энантиомеры или диастереомеры соединения. Например, если соединение из табл. 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями "R" и "R", соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с "S" и "S" стереохимическими конфигурациями, соответственно, "S" и "R" стереохимическими конфигурациями, соответственно, и "R" и "S" стереохимическими конфигурациями, соответственно. Если соединение из табл. 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями "S" и "S", соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с "R" и "R" стереохимическими конфигурациями, соответственно, "S" и "R" стереохимическими конфигурациями, соответственно, и "R" и "S" стереохимическими конфигурациями, соответственно.

"S" стереохимическими конфигурациями, соответственно. Если соединение из табл. 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями "S" и "R", соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с "R" и "S" стереохимическими конфигурациями, соответственно, "R" и "R" стереохимическими конфигурациями, соответственно, и "S" и "S" стереохимическими конфигурациями, соответственно. Аналогично, если соединение из табл. 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями "R" и "S", соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с "S" и "R" стереохимическими конфигурациями, соответственно, "R" и "R" стереохимическими конфигурациями, соответственно, и "S" и "S" стереохимическими конфигурациями, соответственно. Кроме того, некоторые структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т.е. цис- и транс-изомеры), в виде таутомеров или атропоизомеров. Кроме того, любая приведенная в данном документе формула предназначена также для ссылки на любое одно из гидратов, сольватов и аморфных и полиморфных форм таких соединений и их смесей, даже если такие формы явно не указаны. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой воду, а сольваты представляют собой гидраты.

Иллюстративные примеры соединений, подробно описанных в данном документе, включая промежуточные соединения и конечные соединения, изображены в таблицах и в других местах в данном документе. Понятно, что в одном аспекте любое из соединений может применяться в способах, подробно описанных в данном документе, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые могут быть выделены и введены индивиду или субъекту. Соединения, изображенные в данном документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, и понятно, что композиции и способы, предложенные в данном документе, охватывают все соли и сольваты соединений, изображенных в данном документе, а также несольевую и несольватную форму соединения, как понятно специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения соли соединений, предложенных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли.

В одной вариации соединения данного изобретения представляют собой синтетические соединения, полученные для введения индивидууму или субъекту. В другой вариации предложены композиции, содержащие соединение в существенно чистой форме. В другой вариации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другой вариации предложены способы введения соединений. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений являются пригодными для любого соединения или его формы, подробно описанной в данном документе.

Любая вариация или вариант осуществления изобретения G^1 , R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 и R^5 , предложенные в данном документе, могут быть объединены с любой другой вариацией или вариантом осуществления изобретения G^1 , R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , и R^5 , как если бы каждая комбинация была индивидуально и конкретно описана. Любая вариация или вариант осуществления изобретения G^1 , R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , m , n , p , q , X и Q , предложенные в данном документе, могут быть объединены с любой другой вариацией или вариантом осуществления изобретения G^1 , R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , m , n , p , q , X и Q как если бы каждая комбинация была индивидуально и конкретно описана, В контексте данного документа, когда любая переменная встречается в химической формуле более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае.

Формула (I) включает в себя все ее подформулы. Например, формула (I) включает соединения формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2).

Определенные названия соединений, представленные в данном документе, в том числе в табл. 1, предоставлены с помощью ChemBioDraw Professional 15.0.0.106. Специалист в данной области поймет, что соединения могут быть названы или идентифицированы с использованием различных общепризнанных номенклатурных систем и символов. В качестве примера, соединения могут быть названы или идентифицированы общими именами, систематическими или несистематическими названиями. Номенклатурные системы и символы, которые широко известны в области химии, включают, например, Chemical Abstract Service (CAS), ChemBioDraw Ultra и Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC).

Композиции.

Также предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые включают соединение, раскрытое и/или описанное в данном документе, и один или более дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов, носителей, эксципиентов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают те, которые описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый эксципиент или адъювант и по меньшей мере один химический компонент, как описано в данном документе. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают, но не ограничиваются ими, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, глюкозу, желатин, сахарозу и карбонат магния. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые

содержат одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах композиция может содержать синтетическое промежуточное соединение, которое может быть использовано при получении соединения, описанного в данном документе. Композиции, описанные в данном документе, могут содержать любые другие подходящие активные или неактивные агенты. Любая из композиций, описанных в данном документе, может быть стерильной или содержать компоненты, которые являются стерильными. Стерилизация может быть достигнута способами, известными в данной области. Любая из описанных в данном документе композиций может содержать одно или более соединений или конъюгатов, которые являются по существу чистыми. Также предложены упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, и инструкции по применению композиции для лечения пациента, страдающего заболеванием или патологическим состоянием, описанным в данном документе.

Способы применения.

Соединения и фармацевтические композиции в данном документе могут применяться для лечения или профилактики заболевания или патологического состояния у индивидуума или субъекта.

При применении в профилактических целях соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, могут предотвращать развитие заболевания или расстройства или уменьшать степень заболевания или расстройства, которое может развиваться у человека или субъекта с риском развития заболевания или расстройства.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что соединения и фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, действуют путем ингибирования миозина. Это ингибирование потенциально уменьшает количество независимых головок миозина, взаимодействующих с актиновыми нитями, уменьшая степень сокращения. Снижение сокращения сердечной мышцы может быть важным для лечения заболеваний сердца, при которых чрезмерное сокращение является проблемой. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или профилактики болезни сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или профилактики заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения установленных или диагностированных заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы профилактики заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания сердца у субъекта. В некоторых аспектах предложено соединение или композиция, как описано в данном документе, для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или профилактике заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении установленного или диагностированного заболевания сердца. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединения из

табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в профилактике заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении заболевания или патологического состояния, связанного с HCM. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении заболевания или патологического состояния, связанного с вторичным утолщением стенки левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в ослаблении симптома, связанного с заболеванием сердца. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в снижении риска симптомов, связанных с заболеванием сердца. В других вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка, облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, затруднением кровотока левого желудочка, гипертрофией сердца, небольшим объемом сердечного удара, нарушением расслабления левого желудочка, высоким давлением наполнения левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении мышечной дистрофии. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении болезни накопления гликогена. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в модуляции сердечного саркомера, например для ингибирования сердечного саркомера. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в потенцировании сердечного миозина. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой мышь, крысу, собаку, кошку, свинью, овцу, лошадь, корову или человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта имеет установленное или диагностированное заболевание сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта установлена или диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия (HCM). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект подвержен риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию, которая увеличивает риск сердечных заболеваний. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта есть мутация, которая увеличивает риск развития гипертрофической кардиомиопатии (HCM). В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация является саркомерной мутацией. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация представляет собой мутацию в тяжелой цепи миозина β (MHC- β), тропонина Т сердечной мышцы (сTnT), цепи тропомиозина альфа-1 (TPM1), связывающего миозин белка С сердечного типа (MYBPC3), тропонина I сердца (сTnI), миозиновой незаменимой легкой цепи (ELC), титина (TTN), изоформы желудочковой/сердечной мышцы, регулирующей легкую цепь 2 миозина (MLC-2), альфа-актина сердечной мышцы, белка LIM в мышце (MLP) или активированной протеин-киназой AMP субъединицы гамма 2 (PRKAG2). В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация представляет собой мутацию в MHC- β . В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта установлена или диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия без подтвержденной генетической этиологии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет высокий риск прогрессирующих симптомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет высокий риск фибрилляции предсердий, желудочковых тахикардий, инсульта и/или внезапной смерти. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет сниженную физическую нагрузку. В некоторых вариантах

осуществления изобретения уменьшенную физическую нагрузку сравнивают с контрольной группой соответствующего возраста. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет право на хирургическое вмешательство или чрескожную абляцию для лечения заболеваний сердца.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой обструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой неструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления изобретения HCM связана с саркомерной мутацией. В некоторых вариантах осуществления изобретения HCM связана с несаркомерной мутацией. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой обструктивную или неструктивную HCM или вызвано саркомерными и/или несаркомерными мутациями. В некоторых вариантах осуществления изобретения саркомерная мутация представляет собой мутацию в тяжелой цепи миозина β (MHC- β), тропонина Т сердечной мышцы (cTnT), цепи тропомиозина альфа-1 (TPM1), связывающего миозин белка С сердечного типа (MYBPC3), тропонина I сердца (cTnI), миозиновой незаменимой легкой цепи (ELC), титина (TTN), изоформы желудочковой/сердечной мышцы, регулирующей легкую цепь 2 миозина (MLC-2), альфа-актина сердечной мышцы или мышечного белка LIM (MLP). В некоторых вариантах осуществления изобретения саркомерная мутация представляет собой мутацию в MHC- β . В некоторых вариантах осуществления изобретения несаркомерная мутация представляет собой мутацию в протеинкиназе АМФ-активированной некаталитической субъединицы гамма 2 (PRKAG2). В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе представлены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с HCM, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Фабри, болезнь Данона, митохондриальную кардиомиопатию или синдром Нунана.

В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с HCM.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFrEF). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой диастолическую дисфункцию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой первичную или вторичную рестриктивную кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой патологическое состояние или симптомы, вызванные заболеванием коронарной артерии. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой инфаркт миокарда или стенокардию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой обструкцию левого желудочка тракта. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой гипертоническое заболевание сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой врожденный порок сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой ишемию сердца и/или ишемическую болезнь сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой диабетическое заболевание сердца. В других вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой хроническую сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой недостаточность правого желудочка. В других вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой кардиоренальный синдром. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой инфильтративную кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с сердечным старением или диастолической дисфункцией вследствие старения. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с гипертрофией левого желудочка и/или концентрическим ремоделированием левого желудочка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с вторичным утолщением стенки левого желудочка, у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание представляет собой гипертонию, пороки сердца (аортальный стеноз, регургитация митрального клапана), метаболические синдромы (диабет, ожирение), терминальную стадию почеч-

ной недостаточности, склеродермию, апноэ во сне, амилоидоз, болезнь Фабри, болезнь Фридрейха, атаксию Фридрейха, болезнь Данона, синдром Нунана и болезнь Помпе.

В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связано со вторичным утолщением стенки левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы ослабления симптомов, связанных с заболеванием сердца, у субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, причем симптом выбирают из одного или более из плохой или пониженной эластичности сердца, плохого или пониженного диастолического расслабления левого желудочка, ненормального давления в левом предсердии (например, аномально высокое давление левого предсердия), пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий, повышенного давления левого предсердия и давления заклинивания в капиллярах легочной артерии, повышенного диастолического давления левого желудочка, обморока, желудочковой релаксации во время диастолы, фиброза желудочка, гипертрофии левого желудочка, массы левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка, непроходимости средней полости левого желудочка, увеличения систолического переднего движения митрального клапана, обструкции оттока из левого желудочка, боли в груди, одышки при нагрузке, предобморока, аномальной нагрузки и усталости.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы понижения риска симптома, связанного с заболеванием сердца, у субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, причем симптом выбирают из одного или более из внезапной сердечной смерти, плохой или пониженной эластичности сердца, плохого или пониженного диастолического расслабления левого желудочка, ненормального давления в левом предсердии (например, аномально высокое давление левого предсердия), пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий, повышенного давления левого предсердия и давления заклинивания в капиллярах легочной артерии, повышенного диастолического давления левого желудочка, обморока, желудочковой релаксации во время диастолы, фиброза желудочка, гипертрофии левого желудочка, массы левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка, непроходимости средней полости левого желудочка, увеличения систолического переднего движения митрального клапана, обструкции оттока из левого желудочка, боли в груди, одышки при нагрузке, предобморока, аномальной нагрузки и усталости. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка, облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, затруднением кровотока из левого желудочка, гипертрофией сердца, небольшим объемом сердечного удара, нарушением расслабления левого желудочка, высоким давлением наполнения левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2) или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения мышечной дистрофии у индивидуума или субъекта (например, мышечная дистрофия Дюшенна), включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения мышечных дистрофий (например, мышечная дистрофия Дюшенна). В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или профилактики болезни накопления гликогена у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или

(In-2), или соединение из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания накопления гликогена.

Также предложены способы модуляции сердечного саркомера у индивидуума или субъекта, причем этот способ включает введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы ингибирования саркомера сердца, включающие приведение в контакт саркомера сердца по меньшей мере с одним химическим веществом, как описано в данном документе, таким как соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединением из табл. 1 или его фармацевтически приемлемой солью. Кроме того, в данном документе предложено применение по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе, такого как соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для ингибирования сердечного саркомера человека или субъекта. Также предложены способы потенцирования сердечного миозина у индивидуума или субъекта, причем этот способ включает введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе, такого как соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в данном документе предложено применение по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе, такого как соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из табл. 1, или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для потенцирования сердечного миозина у человека или субъекта. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, предложенные в данном документе, дополнительно включают мониторинг эффективности лечения. Примеры индикаторов включают, помимо прочего, улучшение одного или более из следующего: Функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), физическая нагрузка, эластичность сердца, диастолическое расслабление левого желудочка, давление в левом предсердии, пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий, давление левого предсердия и давление заклинивания в капиллярах легочной артерии, диастолическое давление левого желудочка, обморок, желудочковая релаксация во время диастолы, фиброз желудочка, гипертрофия левого желудочка, масса левого желудочка, толщина стенки левого желудочка, непроходимость средней полости левого желудочка, систолическое переднее движение митрального клапана, непроходимость выносящего тракта левого желудочка, боль в груди, одышка при нагрузке, предобморок, нарушение физической работоспособности и усталость. Эти показатели могут контролироваться способами, известными в данной области, включая самоотчетность; ЭКГ, в том числе амбулаторная ЭКГ; эхокардиография; МРТ сердца; КТ; биопсия; кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой (СПЕТ); и актиграфия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение уменьшает сократительную способность кардиомиоцита. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение снижает сократительную способность кардиомиоцита более чем на 40%, например более 45, 50, 60, 70, 80 или 90%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение снижало сократимость кардиомиоцитов на 40-90%, например 40-80, 40-70, 50-90, 50-80 или 50-70%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение существенно не изменяет переходные процессы кальция в кардиомиоците. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение снижает активность АТФазы в кардиомиоците. Способы измерения сократимости, АТФазной активности и переходных процессов с кальцием известны в данной области, например, по меткам кальция, электрофизиологическим записям и микроскопическим изображениям. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение не оказывает значительного ингибирования или индукции белка цитохрома P450 (CYP).

Не ограничиваясь теорией, считается, что стереоизомер соединения формулы (I) или любого его варианта, в котором углерод, несущий фрагменты R^{2A} и R^{2B} , находится в стереохимической конфигурации "S", более активен, как измерено с помощью анализа миофибрилл (такого как анализ, описанный в Примере В-1), чем соответствующий стереоизомер, в котором углерод, несущий фрагменты R^{2A} и R^{2B} , находится в стереохимической конфигурации "R". Кристаллическая структура была получена для типичного соединения формулы (I), демонстрирующая, что между изомером "S" и изомером "R" более активный стереоизомер, как измерено с помощью анализа миофибрилл, описанного в примере В-1, представляет собой стереоизомер, в котором углерод, несущий фрагменты R^{2A} и R^{2B} , находится в стереохимической "S" конфигурации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет стенку левого желудочка, которая толще, чем обычно до лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта толщина стенки левого желудочка составляет более 15 мм, например, более 18 мм, 20 мм, 22 мм, 25 мм или 30 мм до лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения толщина стенки левого желудочка

уменьшается более чем на 5%, например более 8, 10, 12, 15, 20 или 30% после лечения. Толщина стенки левого желудочка может быть измерена способами, известными в данной области, такими как эхокардиография, компьютерная томография или МРТ сердца.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет аномальный фиброз сердца до лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения аномальный фиброз сердца снижается более чем на 5%, например, более чем на 8, 10, 12, 15, 20 или 30% после лечения. Фиброз сердца может быть измерен способами, известными в данной области, такими как биопсия или МРТ сердца.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект снизил физическую нагрузку до лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения физическая нагрузка субъекта увеличивается более чем на 5%, например более чем на 8, 10, 12, 15, 20 или 30% после лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения физическая нагрузка измеряется с помощью кардиопульмональных тестов с физической нагрузкой (СРЕТ). СРЕТ измеряет изменения в потреблении кислорода (VO_2 макс). Методы измерения СРЕТ и VO_2 макс. хорошо известны в данной области (Malhotra et al., JACC: Heart Failure, 2016, 4(8): 607-616; Guazzi et al., J Amer College Cardiol, 2017, 70 (13): 1618-1636; Rowin et al., JACC: Cardiovasc Imaging, 2017, 10(11):1374-1386). В некоторых вариантах осуществления изобретения VO_2 макс. улучшается более чем на 1 мл/кг/м², например, более чем 1,2 мл/кг/м², 1,4 мл/кг/м², 1,5 мл/кг/м², 1,7 мл/кг/м², 2 мл/кг/м², 2,2 мл/кг/м², 2,5 мл/кг/м², 3 мл/кг/м², 3,2 мл/кг/м² или 3,5 мл/кг/м² после лечения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется функциональная классификация II, III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется функциональная классификация III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется функциональная классификация IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект остается в том же функциональном классе NYHA или имеет пониженный функциональный класс NYHA после лечения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения VO_2 макс. улучшается более чем на 1 мл/кг/м², например, более чем 1,2 мл/кг/м², 1,4 мл/кг/м², 1,5 мл/кг/м², 1,7 мл/кг/м² или 2 мл/кг/м², и субъект имеет сниженный функциональный класс NYHA после лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения VO_2 макс. улучшается более чем на 2,5 мл/кг/м², 3 мл/кг/м², 3,2 мл/кг/м² или 3,5 мл/кг/м² и субъект остается в том же функциональном классе NYHA или имеет сниженный функциональный класс NYHA после лечения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ежедневная деятельность и/или уровень активности субъекта улучшается после лечения. Улучшенную ежедневную деятельность и/или уровень активности можно измерить, например, с помощью ведения журнала или актиграфии, таких как FitBit или Fit-Bit-подобные наблюдения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдается одно или более из следующих факторов: одышка, боль в груди, снижение аритмического бремени, такого как мерцательная аритмия и желудочковая аритмия, снижение частоты сердечной недостаточности и уменьшение обструкции желудочкового оттока после лечения.

Дозы.

Соединения и композиции, раскрытые и/или описанные в данном документе, вводят в терапевтически эффективной дозе, например в дозе, достаточной для лечения заболевания. Хотя уровни доз для человека еще предстоит оптимизировать для химических веществ, описанных в данном документе, обычно дневная доза составляет от 0,01 до 100 мг/кг массы тела; В некоторых случаях от около 0,05 до 10,0 мг/кг массы тела, а в некоторых вариантах осуществления изобретения обеспечивается выделение от около 0,10 до 1,4 мг/кг массы тела. Таким образом, для введения человеку весом 70 кг в некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон доз может составлять от 0,7 до 7000 мг в день; в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 3,5 до 700,0 мг в день, а в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 7 до 100,0 мг в день. Количество вводимого химического вещества будет зависеть, например, от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, тяжести заболевания, способа и графика введения и решения назначающего врача. Например, иллюстративный пример диапазона доз для перорального введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, и иллюстративный пример дозировки для внутривенного введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, каждый в зависимости от фармакокинетики соединения. Суточная доза представляет собой общее количество, вводимое за день. Суточная доза могут вводить, но не ограничиваясь этим, каждый день, через день, каждую неделю, каждые 2 недели, каждый месяц или с различными интервалами. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят в течение периода от одного дня до жизни субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения суточную дозу вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в виде нескольких разделенных доз, например, в 2, 3 или 4 разделенных дозах. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в 2 разделенных дозах.

Введение соединений и композиций, раскрытых и/или описанных в данном документе, может осу-

ществляться любым приемлемым способом введения терапевтических агентов, включая, но не ограничиваясь этим, пероральное, подъязычное, подкожное, парентеральное, внутривенное, интраназальное, местное, трансдермальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное введение. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или композицию вводят перорально или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытое и/или описанное в данном документе соединение или композицию вводят перорально. Фармацевтически приемлемые композиции включают твердые, полутвердые, жидкие и аэрозольные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошок, жидкость, суспензия, суппозиторий и аэрозольные формы. Соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, также можно вводить в дозированных формах с замедленным или контролируемым высвобождением (например, таблетки с контролируемым/замедленным высвобождением, инъекцию вещества замедленного всасывания, осмотический насос или трансдермальные (включая электротранспортные) пластыри) в течение длительного времени и/или импульсное введение с заданной скоростью. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции предложены в единичных дозированных формах, пригодных для однократного введения точной дозы.

Соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более обычными фармацевтическими носителями или эксципиентами (например, маннитом, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, сахаринатом натрия, тальком, целлюлозой, кроскармеллозой натрия, глюкозой, желатином, сахарозой, карбонатом магния). При желании фармацевтическая композиция может также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, солюбилизующие агенты, pH-буферные агенты и тому подобное (например, ацетат натрия, цитрат натрия, производные циклодекстрина, сорбитанмонолаурат, ацетат триэтаноламина, олеат триэтаноламина). Обычно, в зависимости от предполагаемого способа введения, фармацевтическая композиция будет содержать от около 0,005% до 95% или от около 0,5% до 50% по массе соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе. Фактические способы приготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны для специалистов в данной области; например, см. Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции будут принимать форму пилули или таблетки, и, таким образом, композиция может содержать наряду с раскрытыми и/или описанными в данном документе соединениями один или несколько разбавителей (например, лактозы, сахарозы, дикальцийфосфата), смазывающее вещество (например, стеарат магния) и/или связующее (например, крахмал, камедь акации, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы). Другие твердые лекарственные формы включают порошок, магне, раствор или суспензию (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах), заключенные в желатиновую капсулу.

Жидкие фармацевтически вводимые композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования или суспендирования и т.д. соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе, и необязательных фармацевтических добавок в носителе (например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, гликоли, этанол или подобное), чтобы образовать раствор или суспензию. Инъекционные препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, в виде эмульсий, либо в твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Процентное содержание соединения, содержащегося в таких парентеральных композициях, зависит, например, от физической природы соединения, активности соединения и потребностей субъекта. Однако процентное содержание активного ингредиента от 0,01% до 10% в растворе применимо и может быть выше, если композиция представляет собой твердое вещество, которое впоследствии будет разбавлено до другой концентрации. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция будет составлять от около 0,2 до 2% соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе, в растворе. Фармацевтические композиции соединений, раскрытых и/или описанных в данном документе, также можно вводить в дыхательные пути в виде аэрозоля или раствора для распылителя или в виде порошка мелкого помола для инсуффляции, одного или в сочетании с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае частицы фармацевтической композиции могут иметь диаметры менее 50 микрон или в некоторых вариантах осуществления изобретения менее 10 микрон. Кроме того, фармацевтические композиции могут включать соединение, раскрытое и/или описанное в данном документе, и один или более дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают те, которые описаны в данном документе.

Наборы.

Также предложены изделия и наборы, содержащие любое из предложенных здесь соединений или фармацевтических композиций. Изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предложенную в данном документе. Этикетка на контейнере может указывать, что фармацевтическая композиция применяется для профилактики, лечения или подавления состояния, описанного в

данном документе, и может также указывать направления для *in vivo* или *in vitro* применения. В одном аспекте в данном документе предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанные в данном документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению при лечении сердечных заболеваний у индивидуума или субъекта, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые могут применяться при введении соединения или композиции, такие как флаконы, шприцы или внутривенные пакеты. Набор также может содержать стерильную упаковку.

Комбинации.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, можно вводить отдельно или в сочетании с другими видами терапии и/или терапевтическими агентами, пригодными для лечения вышеупомянутых расстройств, заболеваний или патологических состояний.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или более другими терапиями для лечения заболеваний сердца, таких как HCM или HFpEF. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более способов лечения включают способы лечения, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, или нейрональные ингибиторы эндопептидазы). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более терапий включают в себя терапию, которая улучшает сердечную функцию путем стимуляции сократимости сердца (например, положительные инотропные агенты, такие как β -адренергический агонист добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон). В других вариантах осуществления одна или более терапий включают в себя терапию, которая уменьшает преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилаторы любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или более другими терапиями для лечения HCM или HFpEF. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения и/или композиции могут быть объединены с β -блокатором, верапамилом и/или дигопирином.

Общие синтетические методы.

Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) теперь будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для изображения их общего метода получения ниже и конкретных примеров, которые следуют. Специалистам будет понятно, что для получения различных соединений, предложенных в данном документе, исходные материалы могут быть подходящим образом выбраны так, чтобы конечные желательные заместители были проведены по схеме реакции с защитой или без нее, в зависимости от ситуации, чтобы получить желаемый продукт. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно переносить по схеме реакции и заменять в зависимости от ситуации желаемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области поймет, что защитные группы могут быть использованы для защиты определенных функциональных групп (амино-, карбокси- или боковых цепей) от условий реакции и что такие группы удаляются в стандартных условиях, когда это необходимо. Если не указано иное, переменные являются такими, как определено выше в отношении формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2).

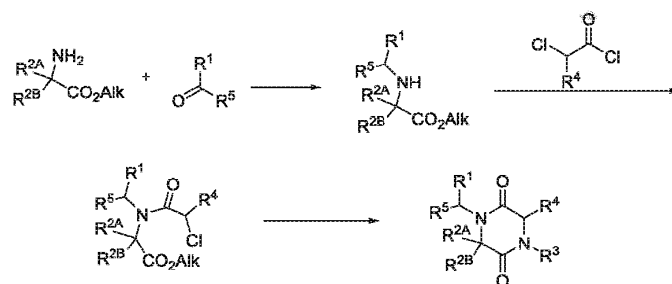
Там, где желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую обычную методику для отделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены реакцией смеси энантиомеров, например, рацемат и соответствующее хиральное соединение. Затем диастереомеры могут быть отделены любым удобным способом, например кристаллизацией, и желаемый энантиомер может быть извлечен. В другом способе разделения рацемат может быть отделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если желательно, конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных процессов. Хроматография, перекристаллизация и другие обычные методы разделения могут также использоваться с промежуточными соединениями или конечными продуктами, где желательно получить конкретный изомер соединения или иным образом очистить продукт реакции.

Общие способы получения соединений, описанных в данном документе, изображены ниже в качестве примеров способов. Группы переменных в схемах, предложенных в данном документе, определены как для формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) или любой ее вариации. Другие соединения, описанные в данном документе, могут быть получены аналогичными способами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения

могут быть синтезированы в соответствии со схемой 1.

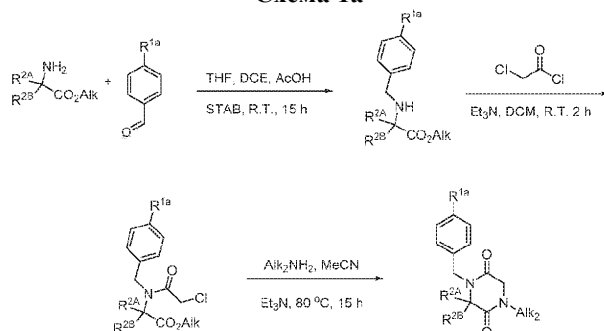
Схема 1



где R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 1 проиллюстрирован на схеме 1a.

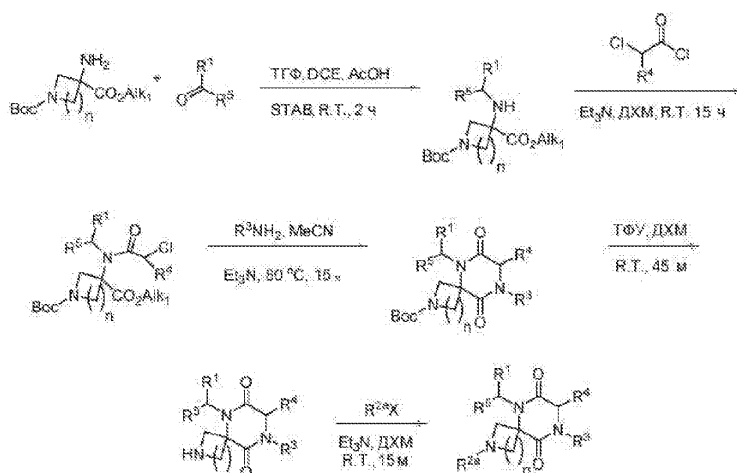
Схема 1a



где R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где R^{1a} является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 1 проиллюстрирован на схеме 1b.

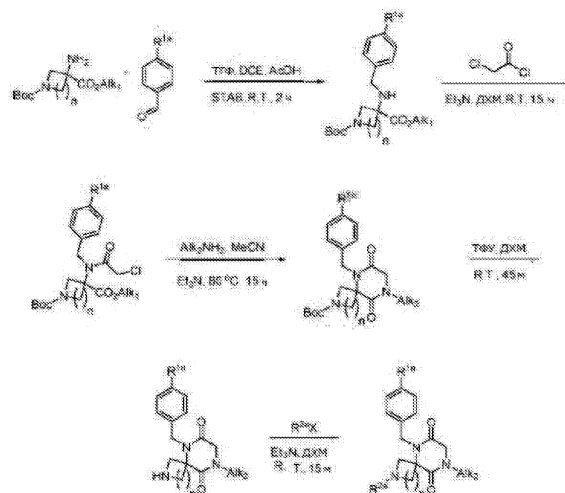
Схема 1b



где R^1 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе, и где R^{2a} является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 1 проиллюстрирован на схеме 1c.

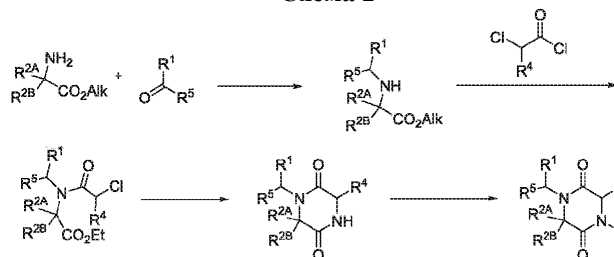
Схема 1с



где R^{1a} и R^{2a} являются такими, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой 2.

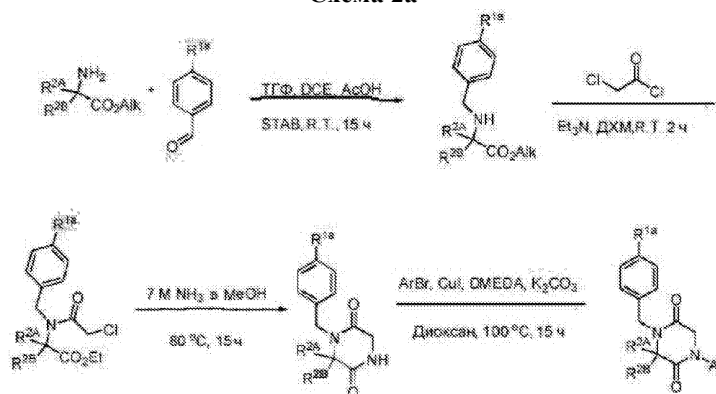
Схема 2



где R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 2 проиллюстрирован на схеме 2а.

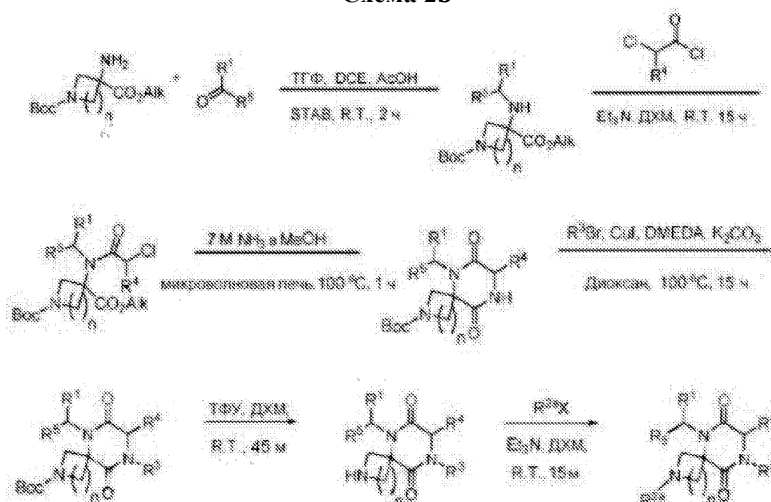
Схема 2а



где R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где R^{1a} является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 2 проиллюстрирован на схеме 2b.

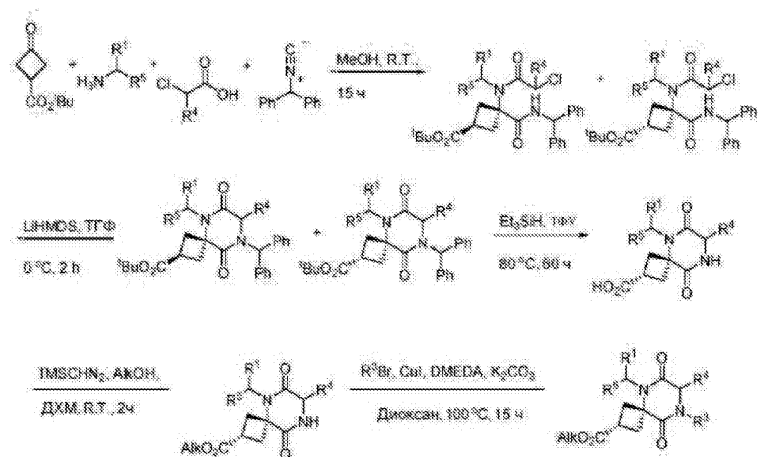
Схема 2b



где R^1 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе, где R^{2a} является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе, и где X представляет собой галоген.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления (например, препаративного метода на схеме 2) проиллюстрирован на схеме 2с.

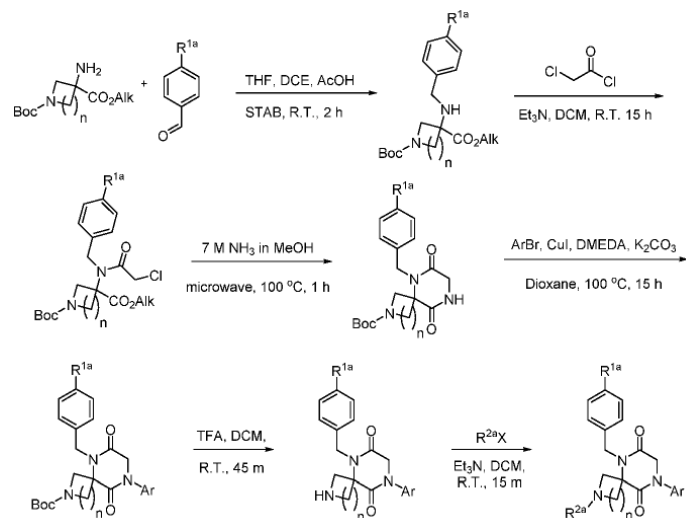
Схема 2с



где R^1 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 2 проиллюстрирован на схеме 2d.

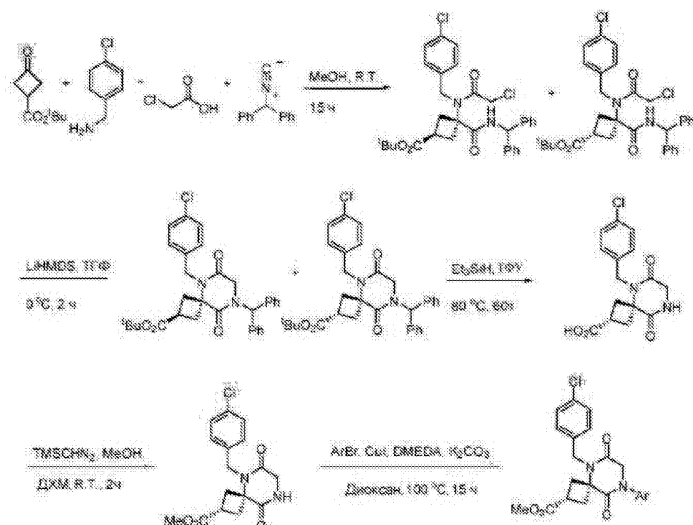
Схема 2d



где R^{1a} и R^{2a} являются такими, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

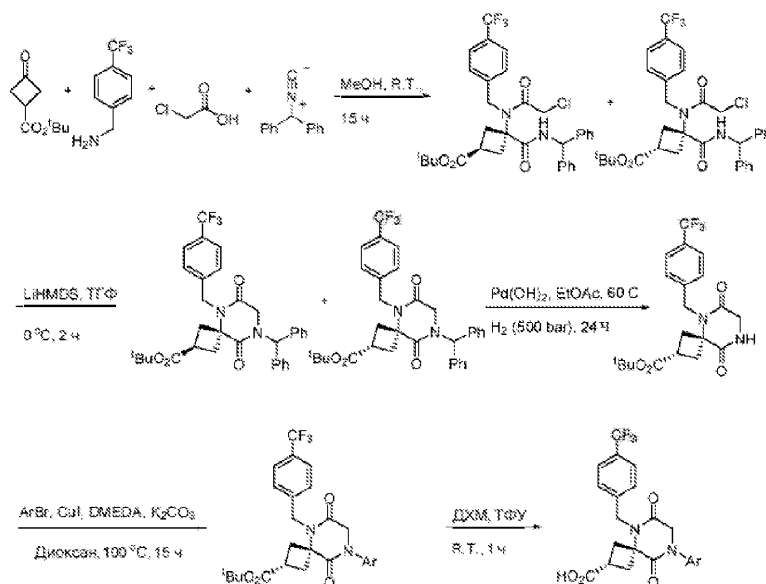
Другой иллюстративный пример варианта осуществления (например, препаративного метода на схеме 2) проиллюстрирован на схеме 2e.

Схема 2e



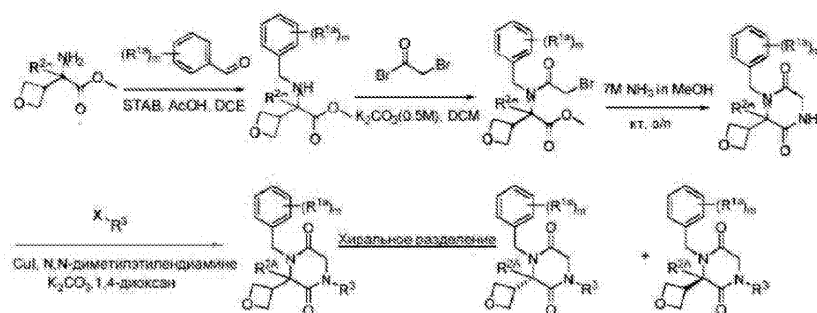
Другой иллюстративный пример варианта осуществления (например, препаративного метода на схеме 2) проиллюстрирован на схеме 2f.

Схема 2f



Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 2 проиллюстрирован на схеме 2g.

Схема 2g

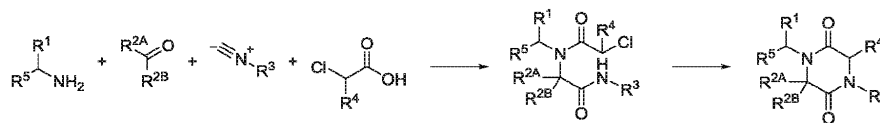


где X представляет собой галогенид; где R^{2A} и R^3 являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где R^{1a} и m являются такими,

как определено для формулы (Ik-1), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой 3.

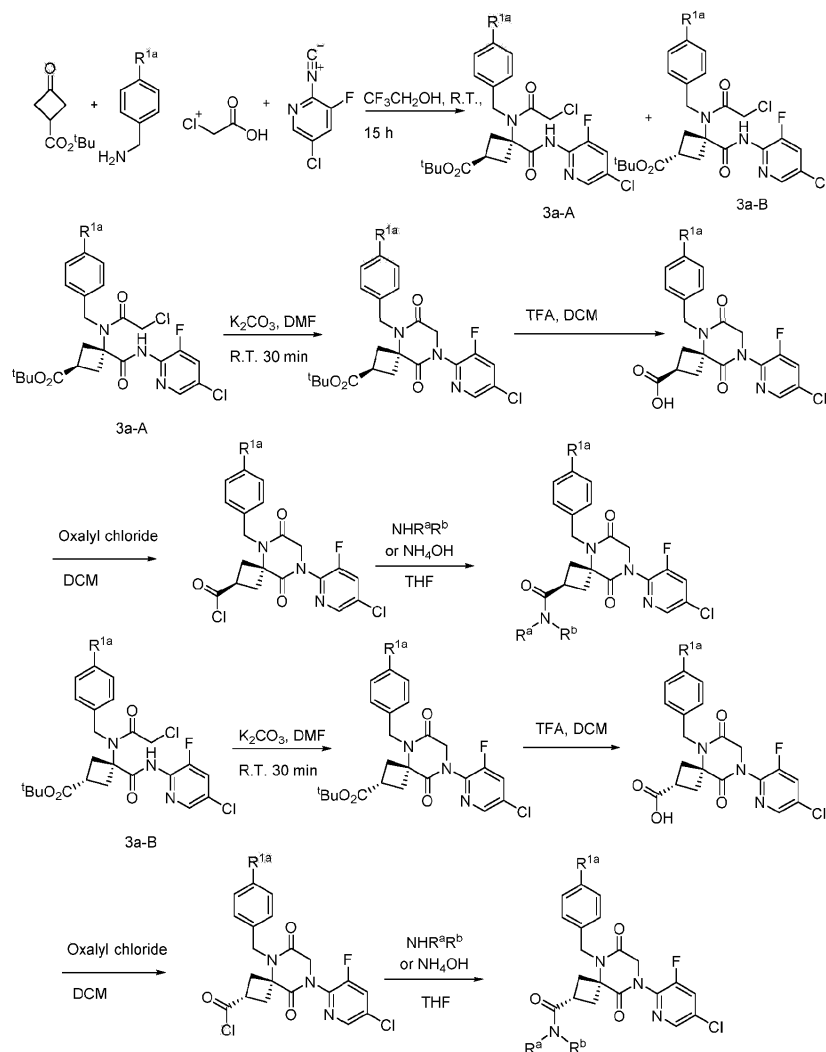
Схема 3



где R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 3 проиллюстрирован на схеме 3a.

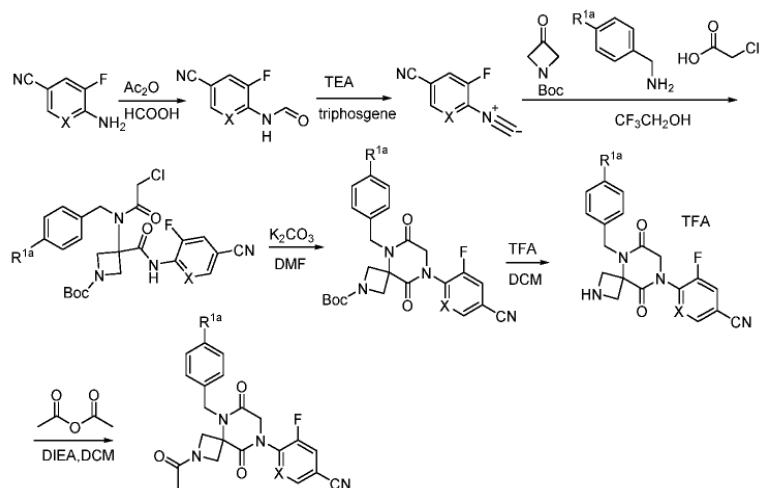
Схема 3a



где R^{1a} является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где R^a и R^b независимо представляют собой H или C_1 - C_6 -алкил.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 3 проиллюстрирован на схеме 3b-1.

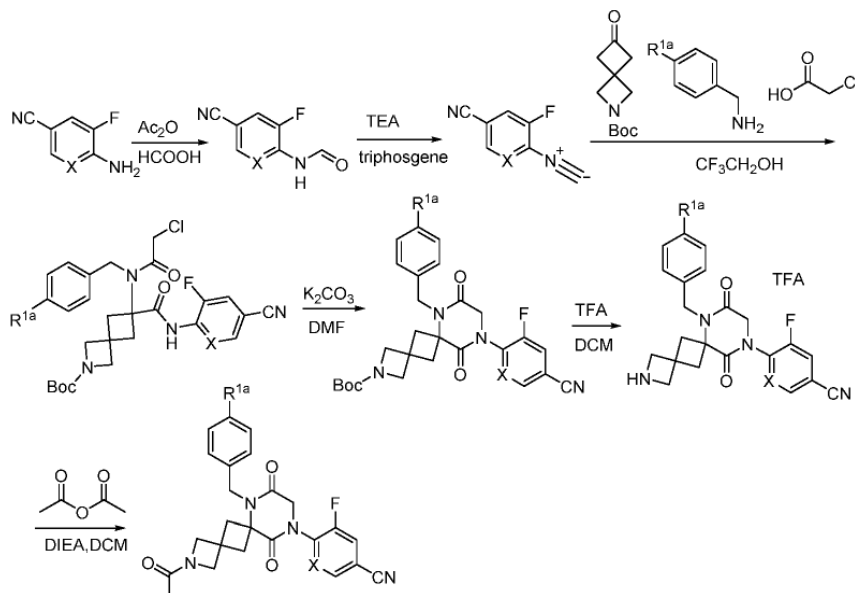
Схема 3b-1



где X представляет собой CH или N; и где R^{1a} является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 3 проиллюстрирован на схеме 3b-2.

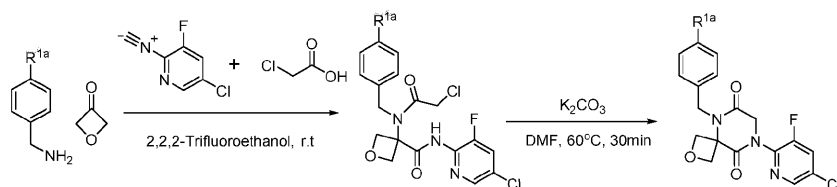
Схема 3b-2



где X представляет собой CH или N; и где R^{1a} является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 3 проиллюстрирован на схеме 3с.

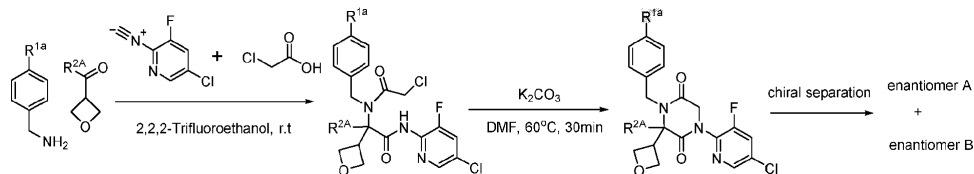
Схема 3с



где R^{1a} является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 3 проиллюстрирован на схеме 3d.

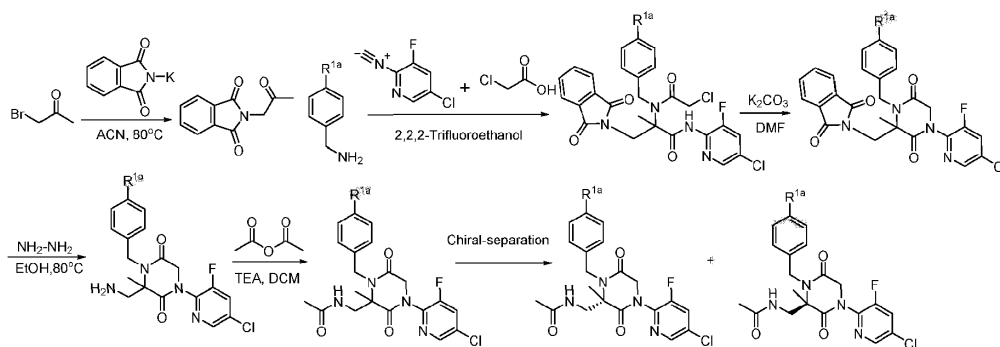
Схема 3d



где R^{2A} является таким, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиридила.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 3 проиллюстрирован на схеме 3e.

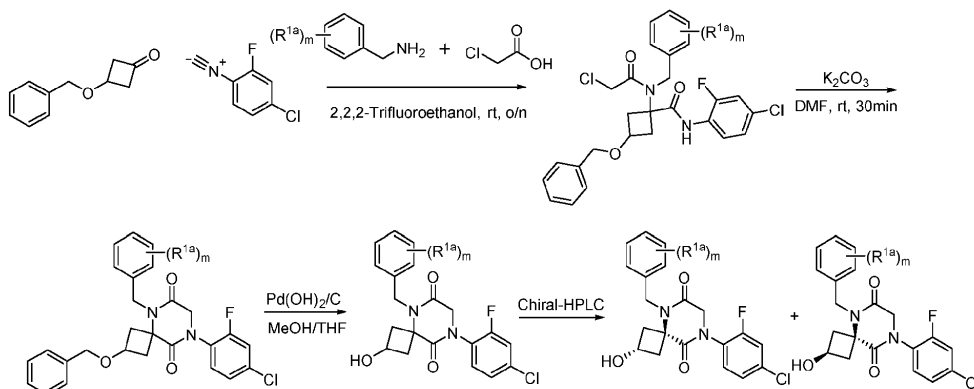
Схема 3e



где R^{1a} выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиридила.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 3 проиллюстрирован на схеме 3f.

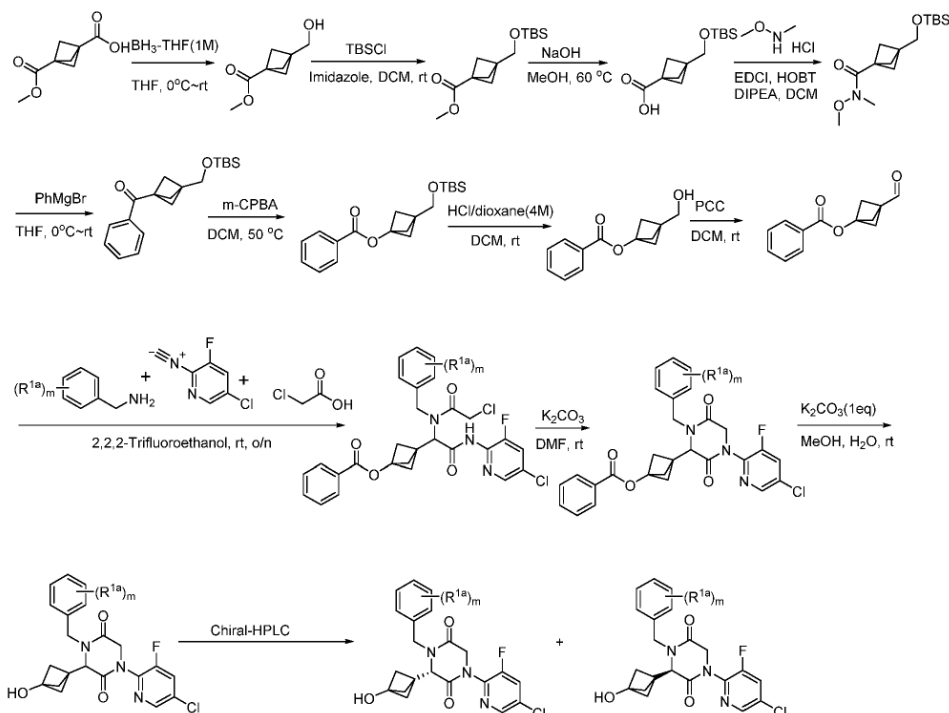
Схема 3f



где R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила; и где m равно 0, 1 или 2.

Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на схеме 3 проиллюстрирован на схеме 3g.

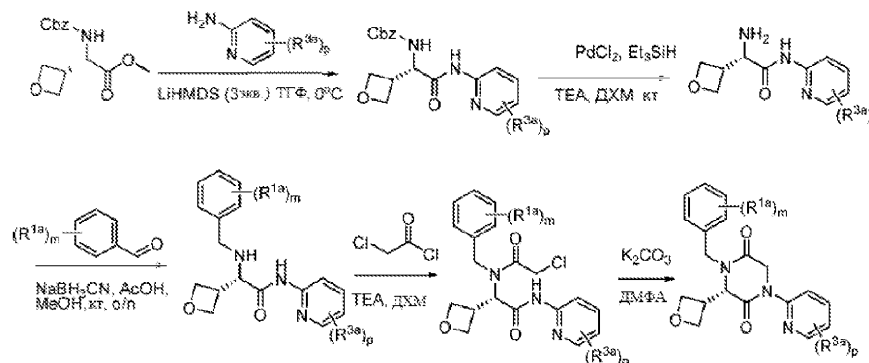
Схема 3g



где R^{1a} и m являются такими, как определено для формулы (Ik-1), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Другой иллюстративный пример препаративного метода проиллюстрирован на схеме 4.

Схема 4



где R^{1a} , R^{3a} , m и p являются такими, как определено для формулы (Ik-1), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

Конкретные неограничивающие примеры предложены в разделе "Примеры" ниже.

Примеры

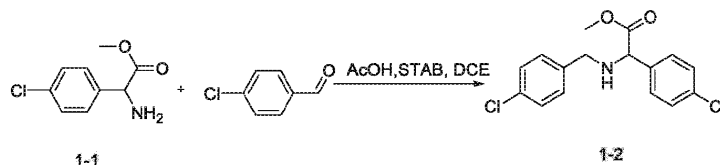
Следующие примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения предложенных в данном документе композиций, применений и способов. Соединения получают с использованием общих методов, описанных выше. В следующих примерах обозначение соединения с использованием номера соединения, за которым следует конкретная буква, указывает стереоизомерную форму или смесь стереоизомеров такого соединения, что будет ясно из контекста конкретного примера. Таким образом, будет принято во внимание, что если соединение, такое как соединение 288, может существовать в виде двух отдельных стереоизомерных форм, двухбуквенные обозначения, 288A и 288B, могут использоваться в данном документе для обозначения индивидуальных стереоизомерных форм. Точно так же индивидуальные диастереомеры или их смеси, как будет ясно из приведенных ниже примеров, могут быть обозначены как 858A, 858B, 858C и 858D. Понятно, что таблицы данных, представленные в данном документе, например, табл. А, где это применимо, будут предоставлять данные, связанные с конкретным стереоизомером, с использованием обозначений, указанных в этих примерах. В силу используемой в данном документе терминологии также следует понимать, что определенные соединения, указанные в конкретных стереоизомерных формах в данных примерах с буквенным обозначением, могут найти аналоги в табл. 1, где такие соединения обозначены структурой и названием.

В примерах используются следующие сокращения: TEA (триметиламин), ДХМ (дихлорметан), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (ди-трет-бутилдикарбонат), EA (этилацетат), PE (петролейный эфир, ДМФА (N,N-

диметилформаид), DIEA (N-этил-N-изопропилпропан-2-амин), HATU (1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат), HOAt (1-гидрокси-7-азабензотриазол), HOBt (гидроксibenзотриазол), EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), MeOH (метанол), EtOH (этанол), ИПС (iPrOH; пропан-2-ол), NMP (1-метилпирролидин-2-он), СТАВ (триацетоксигидроборат натрия), ACN (ацетонитрил), ТФУ (трифторуксусная кислота), DPPA (дифенилфосфорилазид), DBU (1,8-диазабицикло(5,4,0)ундец-7-ен), ТГФ (тетрагидрофуран), PPh₃ (трифенилфосфан), SM (исходный материал), Нех (гексан), NCS (N-хлорсукцинимид), комн. темп. (комнатная температура), DCE (дихлорэтан), FA (муравьиная кислота), CHCl₃ (хлороформ), BnBr (бензилбромид), HCl (хлористый водород), экв. (эквивалент), RT (время удерживания), SFC (сверхкритическая жидкостная хроматография) и DSC (бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат).

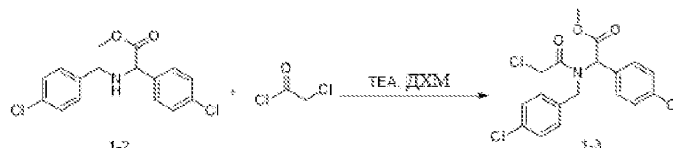
Пример 1. Синтез соединения 288.

1. Синтез промежуточного соединения 1-2:



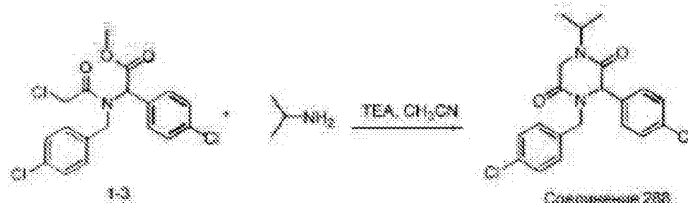
К раствору метил-2-амино-2-(4-хлорфенил)ацетата (1,5 г, 7,51 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (20 мл) при комн. темп. прибавляли 4-хлорбензальдегид (1,05 г, 7,47 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (900 мг, 14,99 ммоль, 2,00 экв.) и СТАВ (2,4 г, 11,32 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли ЕА (100 мл), дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,4 г (99%) метил-2-(4-хлорфенил)-2-[[4-(4-хлорфенил)метил]амино]ацетата в виде коричневого масла.

2. Синтез промежуточного соединения 1-3:



К раствору метил-2-(4-хлорфенил)-2-[[4-(4-хлорфенил)метил]амино]ацетата (2,4 г, 7,40 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30 мл) при комн. темп. по каплям прибавляли ТЕА (1,5 г, 14,82 ммоль, 2,00 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (1 г, 8,85 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли ДХМ (50 мл), дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем с ACN и водой (3:1) с получением 2 г (67%) метил-2-[2-хлор-N-[[4-(4-хлорфенил)метил]ацетида]-2-(4-хлорфенил)ацетата в виде коричневого масла.

3. Синтез соединения 288:



К раствору метил-2-[2-хлор-N-[[4-(4-хлорфенил)метил]ацетида]-2-(4-хлорфенил)ацетата (150 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (10 мл) при комн. темп. прибавляли пропан-2-амин (66,5 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.) и ТЕА (115 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и при 80°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-Analyse ВЭЖХ-SHIMADZU(ВЭЖХ-10)): Колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH₃H₂O) и ACN (48,0% ACN до 68,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм) с получением 100 мг 3-(4-хлорфенил)-4-[[4-(4-хлорфенил)метил]-1-(пропан-2-ил)пиперазин-2,5-диона. НРМС (ЭС) m/z 391 (M+H).

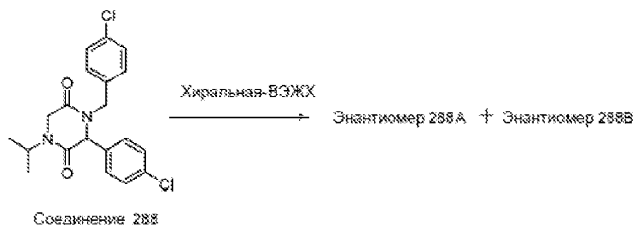
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц) δ 7,44-7,33 (м, 2H), 7,36-7,22 (м, 4H), 7,22-7,13 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,88 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,40 (г, J=6,9 Гц, 1H), 4,15 (д, J=17,7 Гц, 1H), 3,98 (д, J=17,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J=15,1 Гц, 1H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 288:

Соединение №	HPMC (ЭС) m/z
293	M+H=392
294	M+H=357
297	M+H=392
298	M+H=391
299	M+H=375
300	M+H=371
301	M+H=382
302	M+H=391
303	M+H=375
304	M+H=371
305	M+H=371
306	M+H=382
307	M+H=382
308	M+H=425
309	M+H=425
310	M+H=391
311	M+H=375
312	M+H=391
313	M+H=387
314	M+H=425
315	M+H=426
316	M+H=405
317	M+H=383
318	M+H=397,2
319	M+H=417,1

4. Разделение энантиомеров соединения 288.

Энантиомеры 288А и 288В



Рацемическое соединение 3-(4-хлорфенил)-4-[(4-хлорфенил)метил]-1-циклопентилпиперазин-2,5-диона (80 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRAL ART Целлюлоза-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 В до 30 В в течение 10 мин; 220/254 нм) с получением 25,4 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 288А и 32 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 288В. Хиральные аналитические данные (Колонка: CHIRAL Целлюлоза-SB; 0,46 см × 15 см; 5 микрон; Нех (0,2% изопропиламин): EtOH=70:30 при 1 мл/мин) иллюстрирует, что энантиомер 288А представляет собой первый элюируемый пик (RT 3,3 мин) и энантиомер 288В представляет собой второй пик элюирования (RT 4,0 мин).

Энантиомер 288А: HPMC (ЭС) m/z 391 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,44-7,34 (м, 2H), 7,39-7,22 (м, 4H), 7,27-7,13 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,87 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,39 (г, J=6,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=17,7 Гц, 1H), 3,97 (д, J=17,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J=15,1 Гц, 1H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,9 Гц, 3H).

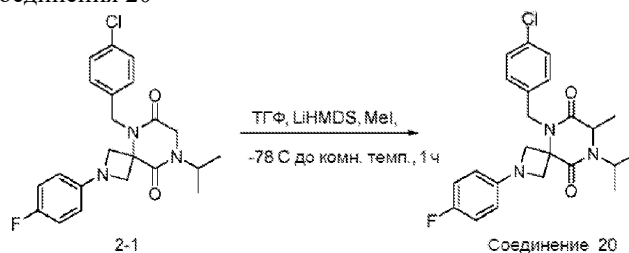
Энантиомер 288В: HPMC (ЭС) m/z 391 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,44-7,33 (м, 2H), 7,36-7,22 (м, 4H), 7,22-7,13 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,87 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,41 (п, J=6,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J=17,7 Гц, 1H), 3,97 (д, J=17,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J=15,1 Гц, 1H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 288А и 288В:

Энантиомер №	ВЭЖХ RT (мин)	HPMC (ЭС) m/z	Условия разделения ВЭЖХ
293A	2,1	M+H=392	CHIRALPAK IA-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
293B	2,5	M+H=392	
297A	1,7	M+H=392	
297B	2,3	M+H=392	
629A	1,48	M+H=473	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
629B	1,90	M+H=473	

Пример 2. Синтез соединения 20



К раствору 5-(4-хлорбензил)-2-(4-фторфенил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-6,9-диона (20,5 мг, 0,049 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (2 мл) при -78°C прибавляли LHMDS (1 М в ТГФ, 54 мкл, 0,054 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 мин, добавляли MeI (2 М в эфире, 30 мкл, 0,059 ммоль, 1,2 экв.) в смесь, перемешивали при -78°C в течение 5 мин, медленно нагревали до комн. темп. и разбавляли водой и ЕА. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением 9,9 мг (47%) 5-(4-хлорбензил)-2-(4-фторфенил)-8-изопропил-7-метил-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-6,9-диона в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 430,1 (M+H).

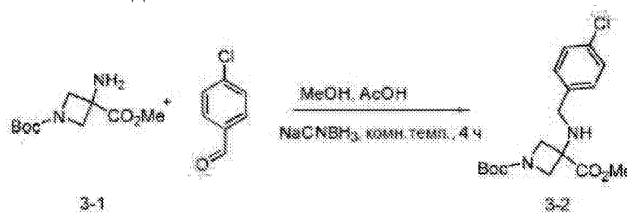
^1H ЯМР (метиленхлорид- d_2 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,40-7,28 (м, 2H), 7,24-7,13 (м, 2H), 7,06-6,91 (м, 2H), 6,46-6,37 (м, 2H), 5,29 (д, J=16,2 Гц, 1H), 4,87 (д, J=16,3 Гц, 1H), 4,72 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,44 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 4,28-4,14 (м, 2H), 4,03 (дд, J=9,8, 8,2 Гц, 2H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,33 (дд, J=6,9, 5,0 Гц, 6H).

Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 20:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
329	M+H=412,1

Пример 3. Синтез соединения 65.

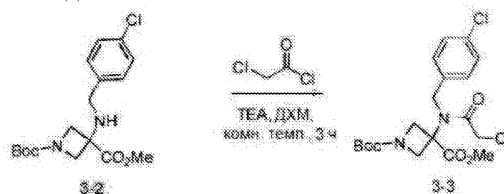
1. Синтез промежуточного соединения 3-2



К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (5,0 г, 21,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) прибавляли 4-хлорбензальдегид (4,5 г, 32,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. К данной смеси прибавляли NaCNBH_3 (1,4 г, 21,7 ммоль, 1,0 экв.) и AcOH (1 мл). Данную смесь продолжали перемешивать в течение 4 ч, концентрировали при пониженном давлении и разбавляли ДХМ (60 мл) и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (60 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 80 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением 6,0 г (78%) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 355,2 (M+H).

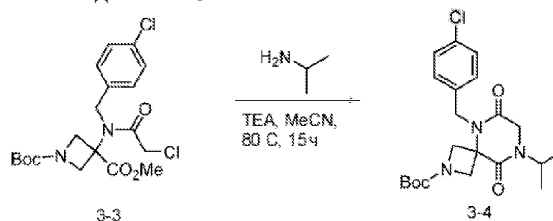
^1H ЯМР (метиленхлорид- d_2 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,35 (с, 4H), 4,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,86 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

2. Синтез промежуточного соединения 3-3



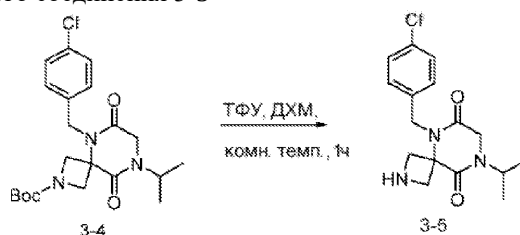
К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (6,0 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл), охлажденному до 0°C, прибавляли TEA (7,1 мл, 50,7 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (2,7 мл, 33,8 ммоль, 2,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. перед тем, как выливали в насыщенный водный NH_4Cl (200 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением промежуточного продукта, 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 431,1 ($\text{M}+\text{H}$).

3. Синтез промежуточного соединения 3-4



К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)азетидин-1,3-дикарбоксилата (16,9 ммоль, 1,0 экв., предполагая выход 100%) в ACN (300 мл) прибавляли изопропиламин (2,9 мл, 33,9 ммоль, 2,0 экв.) и TEA (7,1 мл, 50,8 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали до 80°C в течение 15 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением 6,5 г (91%) трет-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде окрашенного твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 366,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{Bu}$).

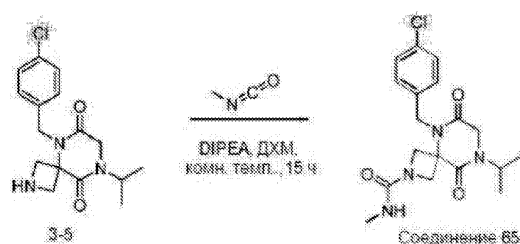
4. Синтез промежуточного соединения 3-5



К раствору трет-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (6,5 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) прибавляли ТФУ (12 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. концентрировали, разбавляли насыщенным водным NaHCO_3 (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-50% MeOH в ДХМ) с получением 4,1 г (83%) 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 322,1 ($\text{M}+\text{H}$).

^1H ЯМР (дихлорметан- d_2 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,36-7,32 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,85 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,30-4,19 (м, 4H), 4,00 (с, 2H), 1,24 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

5. Синтез соединения 65



К раствору 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (20 мг, 0,062 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,2 мл) прибавляли DIEA (22 мкл, 0,12 ммоль, 2,0 экв.) и метилизоцианат (5,0 мг, 0,093 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 ч при комн. темп., концентрировали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 микрон C18 150×21,2 мм, градиент 10-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 8,6 мг (37%) 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоамида в виде белого пенистого

твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 379,1 (M+H).

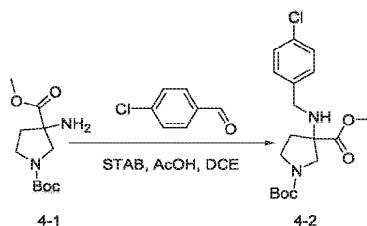
^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,39-7,34 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,75 (гепт, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,41-4,37 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 4,07-4,04 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,24 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 65:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
64	M+H=380,1
66	M+H=445,2
67	M+H=413,1
68	M+H=399,1
69	M+H=384,1
70	M+H=439,2

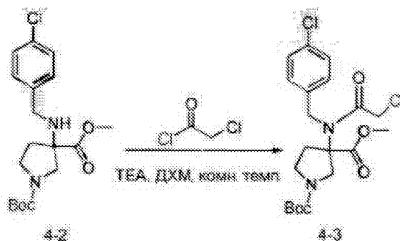
Пример 4. Синтез соединения 373.

1. Синтез промежуточного соединения 4-2



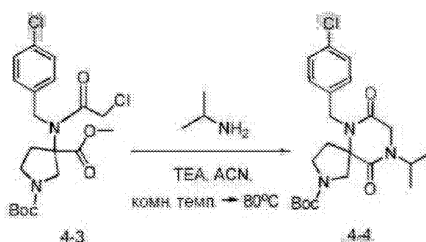
К раствору 1-трет-бутил-3-метил-3-аминопирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,9 г, 7,78 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (30 мл) при комн. темп. прибавляли 4-хлорбензальдегид (1,1 г, 7,83 ммоль, 1,0 экв.) и уксусную кислоту (934 мг, 15,55 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комн. темп. К данной смеси порциями прибавляли STAB (2,5 г, 11,80 ммоль, 1,50 экв.). Смесь продолжали перемешивать в течение 1,5 ч, погасили водой (20 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали водным NaHCO_3 (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ в следующих условиях: (колонок, силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), В: ACN, от 65% В до 75% В градиента в течение 20 мин; детектор, УФ 210/254 нм) с получением 2,2 г (77%) 1-трет-бутил-3-метил-3-[(4-хлорфенил)метил]аминопирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде коричневого масла. НРМС (ЭС) m/z 313 (M+H-56).

2. Синтез промежуточного соединения 4-3



К раствору 1-трет-бутил-3-метил-3-[(4-хлорфенил)метил]аминопирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,28 г, 6,18 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) охлаждали до 0°C прибавляли 2-хлорацетилхлорид (3,12 г, 27,62 ммоль, 4,50 экв.) и ТЕА (5,63 г, 55,64 ммоль, 9,00 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., погасили водой (20 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,9 г 1-трет-бутил-3-метил-3-[2-хлор-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетамидо]пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде коричневого масла. НРМС (ЭС) m/z 389 (M+H-56).

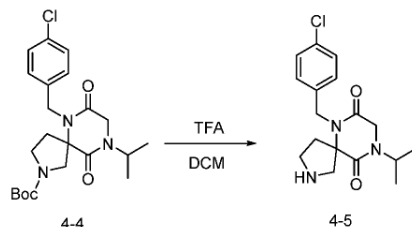
3. Синтез промежуточного соединения 4-4



К раствору 1-трет-бутил-3-метил-3-[2-хлор-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетамидо]пирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,9 г, 6,51 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (30 мл) при комн. темп. прибавляли пропан-2-амин

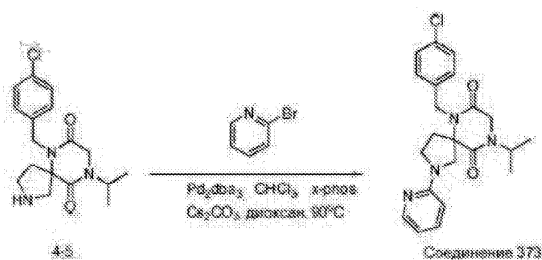
(1,9 г, 32,14 ммоль, 5,00 экв.) и TEA (5,3 г, 8,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., а затем нагревали до 80°C в течение ночи. На следующий день смесь охлаждали до комн. темп. концентрировали при пониженном давлении, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), В: ACN, от 20% В до 25% В градиента в течение 20 мин; детектор, УФ 210/254 нм с получением 2,4 г (85%) трет-бутил-6-[(4-хлорфенил)метил]-7,10-диоксо-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 380 (M+H-56).

4. Синтез промежуточного соединения 4-5



К раствору трет-бутил-6-[(4-хлорфенил)метил]-7,10-диоксо-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (2,4 г, 5,51 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) при комн. темп. прибавляли ТФУ (8 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. pH раствора доводили до 9 с помощью гидроксида натрия (6N, ~3 мл). Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,7 г (92%) 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде коричневого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 336 (M+H).

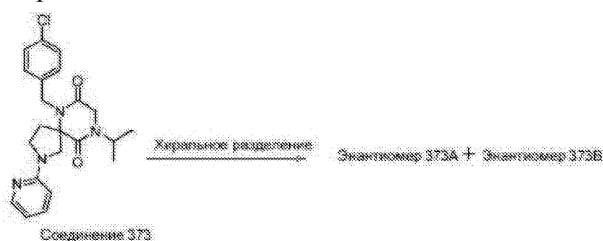
5. Синтез соединения 373



К раствору 2-бромпиридина (200 мг, 1,27 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) прибавляли 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион (94 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (62 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.), Xphos (57 мг, 0,12 ммоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (389 мг, 1,19 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, охлаждали до комн. темп. Фильтровали для удаления твердых веществ и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-Analyse ВЭЖХ-SHIMADZU(ВЭЖХ-10)): Колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (39,0% ACN до 53,0% градиент в течение 8 мин); детектор, УФ 254 нм с получением 15 мг (6%) 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 413 (M+H).

^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4 , ч./млн): δ 8,01-7,93 (м, 1H), 7,50 (ддд, $J=8,9, 7,2, 1,9$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,61 (дд, $J=6,9, 5,2$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,76-4,54 (м, 3H), 4,16 (с, 2H), 3,97 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,66-3,42 (м, 2H), 2,62-2,38 (м, 2H), 1,20 (дд, $J=6,8, 1,4$ Гц, 6H).

6. Отделение энантиомеров соединения 373



Рацемическое соединение 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (80 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (препаративная ВЭЖХ-009): Колонка: Chiralpak IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 15 мл/мин; изократическое разведение в течение 21 мин; 220/254 нм) с получением 28,7 мг (36%, первый элюируемый пик) энантиомера 373А и 29 мг

(второй элюируемый пик) энантиомера 373В в виде белых твердых веществ. Хиральные аналитические данные (CHIRALPAK IC-3; 0,46 см × 5 см; 3 мкм; Hex (0,1% DEA): EtOH=55:45 при 1 мл/мин) иллюстрирует, что энантиомер 373А представляет собой первый элюируемый пик (RT 2,2 мин) и энантиомер 373В представляет собой второй элюируемый пик (RT 3,2 мин).

Энантиомер 373А: НРМС (ЭС) m/z 413 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄, ч./млн) δ 7,97 (ддд, J=5,2, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J=8,8, 7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,61 (ддд, J=7,2, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,41 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,76-4,54 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,97 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,66-3,42 (м, 2H), 2,62-2,38 (м, 2H), 1,20 (дд, J=6,8, 1,4 Гц, 6H).

Энантиомер 373В: НРМС (ЭС) m/z 413 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,01-7,93 (м, 1H), 7,50 (ддд, J=8,8, 7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,61 (дд, J=6,9, 5,4 Гц, 1H), 6,41 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,76-4,54 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,97 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,66-3,42 (м, 2H), 2,62-2,38 (м, 2H), 1,20 (дд, J=6,9, 1,4 Гц, 6H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 373:

Условия разделения ВЭЖХ

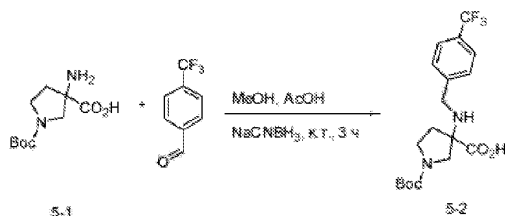
Символ	УСЛОВИЯ ВЭЖХ
A	Регенерированная Chiral IA; 0,46 см х 10 см; 5 микрон; Hex:EtOH=50:50 при 1 мл/мин
B	Регенерированная IA; 0,46 см х 10 см; 5 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
C	CHIRALPAK IA-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
D	CHIRALPAK IC-3; 0,46 см х 5 см; 3 микро; Hex(0,1% DEA):EtOH=55:45 при 1 мл/мин
E	CHIRALPAK IC-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
F	CHIRALPAK IC-3; 0,46 см х 5 см; 3 микро; Hex(0,1% DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин
G	CHIRALART Целлюлоза-SB; 0,46 см х 10 см; 3 микрон; Hex (0,1% DEA):EtOH = 50:50 при 1 мл/мин
H	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 10 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин

Энантиомер №	НРМС (ЭС) m/z	Время удерживания (мин)	Условия разделения ВЭЖХ
375A	M+H=412	3,4	A
375B	M+H=412	4,1	
377A	M+H=427	2,9	D
377B	M+H=427	3,7	
351A	M+H=414	3,0	C
351B	M+H=414	4,9	
353A	M+H=414	3,8	C
353B	M+H=414	5,0	
355A	M+H=427	2,0	E
355B	M+H=427	4,0	
357A	M+H=431	1,7	D
357B	M+H=431	2,3	
359A	M+H=414	2,6	C
359B	M+H=414	3,9	
361A	M+H=443	3,8	B
361B	M+H=443	5,5	
363A	M+H=429	2,6	C

363B	M+H=429	3,6	
365A	M+H=416	2,4	B
365B	M+H=416	3,8	
379A	M+H=393	2,4	E
379B	M+H=393	2,9	
381A	M+H=407	2,1	E
381B	M+H=407	2,5	
383A	M+H=421	3,0	F
383B	M+H=421	3,6	
369A	M+H=419	2,7	D
369B	M+H=419	3,4	
371A	M+H=455	2,8	G
371B	M+H=455	3,7	
385A	M+H=456	1,6	E
385B	M+H=456	3,1	
387A	M+H=437	3,3	H
387B	M+H=437	4,8	

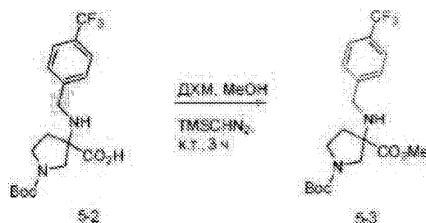
Пример 5. Синтез соединения 108.

1. Синтез промежуточного соединения 5-2



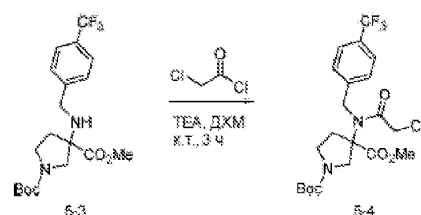
К раствору 3-амино-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (7,0 г, 30,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (80 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (5,6 г, 31,9 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., добавляли NaCNBH₃ (2,9 г, 45,6 ммоль, 1,5 экв.) и AcOH (0,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь, содержащую 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоновую кислоту, использовали непосредственно на следующей стадии. НРМС (ЭС) m/z 389,2 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 5-3



К раствору, содержащему 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоновую кислоту (30,4 ммоль, 1,0 экв.), полученную предыдущей реакцией, прибавляли ДХМ (100 мл) и (триметилсилил)дiazометан (2 М в гексанах, 45,6 мл, 91,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп., добавляли AcOH (5,0 г), концентрировали на силикагеле (30 г) и очищали хроматографией на силикагеле (120 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением 7,4 г (61% за стадии) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 403,2 (M+H).

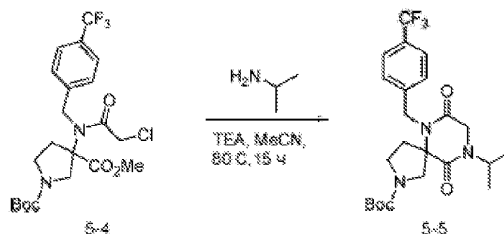
3. Синтез промежуточного соединения 5-4



К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (7,4 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл), охлажденному до 0°C, прибавляли TEA (7,7

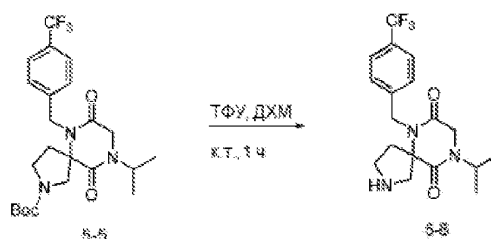
мл, 84,9 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (2,9 мл, 36,8 ммоль, 2,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. перед тем, как выливали в насыщенный водный NH_4Cl (200 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением промежуточного продукта, 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)пирролидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 379,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$).

4. Синтез промежуточного соединения 5-5



К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (18,4 ммоль, 1,0 экв., предполагая выход 100%) в АСН (300 мл) прибавляли изопропиламин (4,7 мл, 55,1 ммоль, 3,0 экв.) и TEA (7,7 мл, 55,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением смеси промежуточных продуктов, содержащей трет-бутил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат. НРМС (ЭС) m/z 414,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{Bu}$).

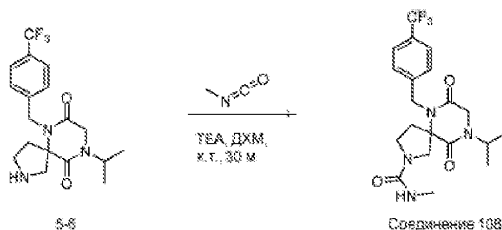
5. Синтез промежуточного соединения 5-6



К раствору трет-бутил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (18,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) прибавляли TFA (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. концентрировали, разбавляли насыщенным водным NaHCO_3 (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-50% MeOH в ДХМ с 1% TEA) с получением 2,8 г (41% за 3 стадии) 9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 370,2 ($\text{M}+\text{H}$).

^1H ЯМР (дихлорметан- d_2 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,65-7,60 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 4,93-4,65 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,16 (ддд, $J=11,3, 8,2, 5,3$ Гц, 1H), 3,00 (ддд, $J=11,3, 8,1, 6,7$ Гц, 1H), 2,92 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 2,45 (ддд, $J=13,6, 8,3, 6,7$ Гц, 1H), 1,98 (ддд, $J=13,5, 8,0, 5,2$ Гц, 1H), 1,23 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

6. Синтез соединения 108



К раствору 9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (50 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) прибавляли TEA (27 мг, 0,27 ммоль, 2,0 экв.) и метилизоцианат (15 мг, 0,27 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 микрон C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 49 мг (85%) 9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксимида в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 327,2 ($\text{M}+\text{H}$).

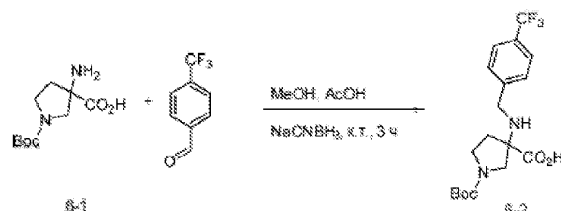
^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,67-7,62 (м, 2H), 7,43-7,36 (м, 2H), 4,95 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,79-4,65 (м, 2H), 4,18 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,95 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,59 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,52-3,43 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,49-2,33 (м, 2H), 1,24 (дд, $J=6,8, 1,3$ Гц, 6H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 108:

Соединение №	HPMC (ЭС) m/z
107	M+H=413,2
109	M+H=489,2
1	M+H=467,2
110	M+H=428,2
111	M+H=490,2
112	M+H=469,2
113	M+H=490,2
114	M+H=493,2
115	M+H=507,2
116	M+H=441,2
117	M+H=455,2
118	M+H=453,2
119	M+H=407
120	M+H=379
121	M+H=393
122	M+H=419
123	M+H=455

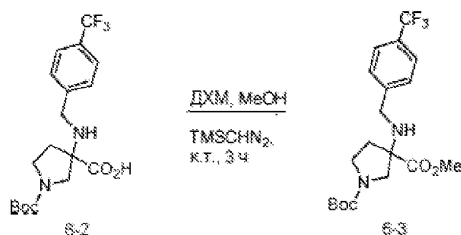
Пример 6. Синтез соединения 76.

1. Синтез промежуточного соединения 6-2



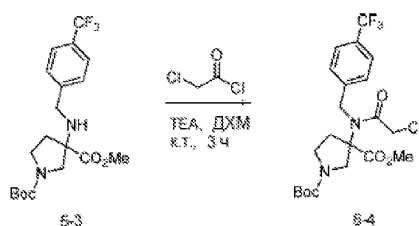
К раствору 3-амино-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (7,0 г, 30,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (80 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (5,6 г, 31,9 ммоль, 1,05 экв.), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. К данной смеси прибавляли NaCNBH₃ (2,9 г, 45,6 ммоль, 1,5 экв.) и AcOH (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. с получением раствора, содержащего 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоновую кислоту, которую использовали для следующей реакции без обработки. HPMC (ЭС) m/z 389,2 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 6-3



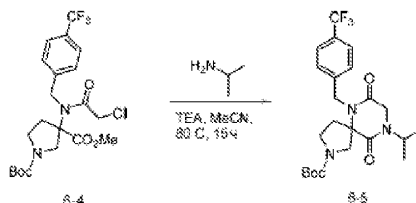
К раствору, содержащему 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоновую кислоту (30,4 ммоль, 1,0 экв.) с предыдущей стадии прибавляли ДХМ (100 мл) и (триметилсилил)диазометан (2 М в гексанах, 45,6 мл, 91,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп., погасили AcOH (5 г), концентрировали на 30 г SiO₂ и очищали хроматографией на силикагеле (120 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением 7,4 г (61% за 2 стадии) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС) m/z 403,15 (M+H).

3. Синтез промежуточного соединения 6-4



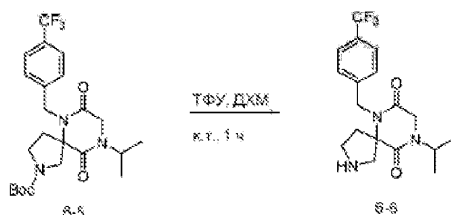
К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (7,4 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) при 0°C прибавляли TEA (7,7 мл, 84,9 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (2,9 мл, 36,8 ммоль, 2,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (200 мл), и слои разделяли. Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением промежуточного продукта, 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)пирролидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 379,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$).

4. Синтез промежуточного соединения 6-5



К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (18,4 ммоль, 1,0 экв., предполагая выход 100%) в АСН (300 мл) прибавляли изопропиламин (4,7 мл, 55,1 ммоль, 3,0 экв.) и TEA (7,7 мл, 55,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением промежуточного продукта, трет-бутил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде окрашенного твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 414,15 ($\text{M}+\text{H}-\text{tBu}$).

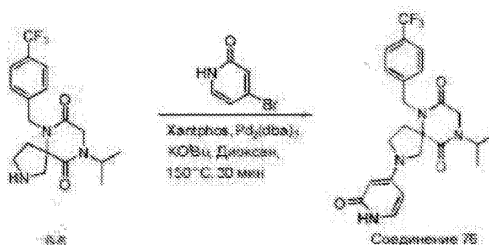
5. Синтез промежуточного соединения 6-6



К раствору трет-бутил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (18,4 ммоль, 1,0 экв.) с предыдущей стадии в ДХМ (40 мл) прибавляли ТФУ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., концентрировали, разбавляли насыщенным NaHCO_3 (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-50% MeOH в ДХМ с 1% TEA) с получением 2,8 г (41% за 3 стадии) 9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде темного липкого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 370,2 ($\text{M}+\text{H}$).

^1H ЯМР (дихлорметан- d_2 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,65-7,60 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 4,93-4,65 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,16 (ддд, $J=11,3, 8,2, 5,3$ Гц, 1H), 3,00 (ддд, $J=11,3, 8,1, 6,7$ Гц, 1H), 2,92 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 2,45 (ддд, $J=13,6, 8,3, 6,7$ Гц, 1H), 1,98 (ддд, $J=13,5, 8,0, 5,2$ Гц, 1H), 1,23 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

6. Синтез соединения 76



К смеси 9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (50 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутоксид калия (61 мг, 0,54 ммоль, 4,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 мг, 0,014 ммоль, 0,1 экв.) и xantphos (16 мг, 0,027 ммоль, 0,2 экв.) объединяли в 5 мл микроволновом сосуде (5 мл) прибавляли 4-бромпиридин-2(1H)-он (47 мг, 0,27 ммоль, 2,0 экв.) и диоксан (2 мл). Смесь герметично закрывали и нагревали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин, фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 4,8 мг (8%) 9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 463,2 ($\text{M}+\text{H}$).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 8,18 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,20 (д,

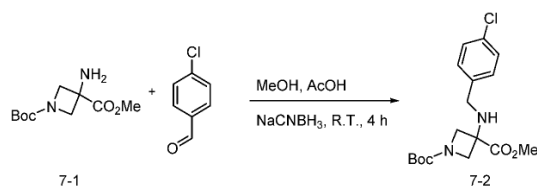
$J=7,4$ Гц, 1H), 5,88 (дд, $J=7,4$, 2,4 Гц, 1H), 5,30 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 4,79-4,68 (м, 2H), 4,23 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 3,88 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,66 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,57-3,49 (м, 2H), 2,67-2,46 (м, 2H), 1,26 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 76:

Соединение №	HPMC (ЭС) m/z
127	M+H=412
128	M+H=413
129	M+H=427
71	M+H=414
72	M+H=461,2
73	M+H=448,2
74	M+H=414
75	M+H=427
92	M+H=431
77	M+H=475,2
78	M+H=416
79	M+H=414
80	M+H=443
81	M+H=429
82	M+H=399,1
83	M+H=439,2
84	M+H=427,2
85	M+H=425,2
86	M+H=443,2
93	M+H=441,2
94	M+H=441,1
87	M+H=443,2
95	M+H=438,2
96	M+H=438,2
97	M+H=456,1
98	M+H=456,2
88	M+H=472,2
89	M+H=490,2
90	M+H=472,1
91	M+H=490,1

Пример 7. Синтез соединения 49.

1. Синтез промежуточного соединения 7-2

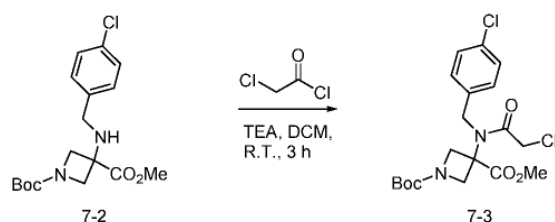


К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (5,0 г, 21,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) прибавляли 4-хлорбензальдегид (4,5 г, 32,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. К данной смеси прибавляли NaCNBH_3 (1,4 г, 21,7 ммоль, 1,0 экв.) и AcOH (1 мл). Смесь продолжали перемешивать в течение 4 ч, концентрировали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (60 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (60 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 80 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением 6,0 г (78%) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата. HPMC (ЭС) m/z 355,2 (M+H).

^1H ЯМР (метиленхлорид- d_2 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,35 (с, 4H), 4,19 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J=8,8$ Гц,

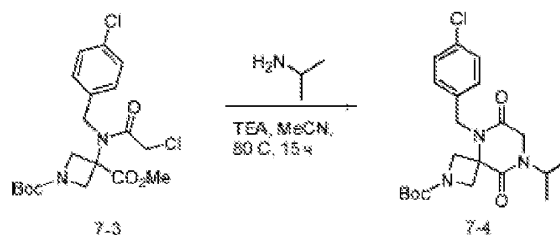
2H), 3,82 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

2. Синтез промежуточного соединения 7-3



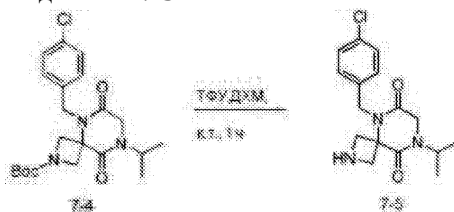
К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (6,0 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл), охлажденному до 0°C, прибавляли TEA (7,1 мл, 50,7 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (2,7 мл, 33,8 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (200 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением промежуточного продукта, 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетидамо)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 431,1 ($\text{M}+\text{H}$).

3. Синтез промежуточного соединения 7-4



К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетидамо)азетидин-1,3-дикарбоксилата (16,9 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (300 мл) прибавляли изопропиламин (2,9 мл, 33,9 ммоль, 2,0 экв.) и TEA (7,1 мл, 50,8 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением 6,5 г (91%) трет-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде окрашенного твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 366,1 ($\text{M}+\text{H}-^1\text{Bu}$).

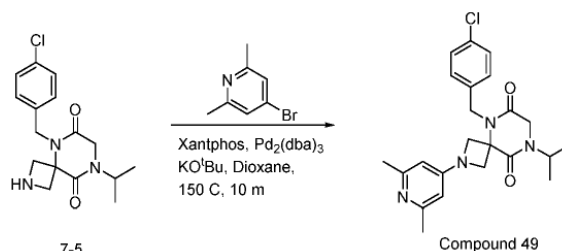
4. Синтез промежуточного соединения 7-5



К раствору трет-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (6,5 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) прибавляли ТФУ (12 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., концентрировали, разбавляли насыщенным NaHCO_3 (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические промывки сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-50% MeOH в ДХМ) с получением 4,1 г (83%) 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 322,1 ($\text{M}+\text{H}$).

^1H ЯМР (дихлорметан- d_2 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,36-7,32 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,85 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,30-4,19 (м, 4H), 4,00 (с, 2H), 1,24 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

5. Синтез соединения 49



К смеси 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутоксид калия (70 мг, 0,62 ммоль, 4,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 мг, 0,008 ммоль, 0,05 экв.) и xantphos (9 мг, 0,016 ммоль, 0,1 экв.), объединенной в микроволновом сосуде (5 мл), прибавляли 4-бром-2,6-диметилпирдин (58 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.) и диоксан (2 мл). Смесь герметично закрывали, нагре-

вали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 10 мин, фильтровали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 7,1 мг (10%) 5-(4-хлорбензил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 427,15 (M+H).

¹H ЯМР (метиленхлорид-d₂, 400 МГц, ч./млн) δ 7,42-7,33 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 2H), 6,07 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,84 (п, J=6,9 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=9,5, 1,1 Гц, 2H), 4,25 (дд, J=9,5, 1,1 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 2,57 (с, 6H), 1,25 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 49:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
2	M+H=398
3	M+H=416
4	M+H=432
5	M+H=432
6	M+H=399,1
7	M+H=399
8	M+H=399
9	M+H=413
10	M+H=413
11	M+H=400
12	M+H=400
13	M+H=413,1
14	M+H=413,1
15	M+H=413,1
16	M+H=413
17	M+H=417
18	M+H=417
19	M+H=400
21	M+H=402,2
22	M+H=405,1
23	M+H=400
24	M+H=400
25	M+H=400
26	M+H=402,2
27	M+H=424,1
28	M+H=415,1
29	M+H=449,1
30	M+H=393,2
31	M+H=447,2
32	M+H=405,1
33	M+H=405,1
34	M+H=439,1
35	M+H=457,2
36	M+H=443,1
37	M+H=442,1
38	M+H=456,2
39	M+H=473,1
40	M+H=448,1
41	M+H=388,1
42	M+H=429,3
43	M+H=419,1
44	M+H=419,1
45	M+H=404,1
46	M+H=433,2
47	M+H=461,1
48	M+H=449,1

50	M+H=434,1
51	M+H=430,2
52	M+H=416,1
53	M+H=468,1
54	M+H=443,1
55	M+H=414,2
56	M+H=434,1
57	M+H=444,1
58	M+H=484,2
59	M+H=472,2
60	M+H=434,1
61	M+H=434,1
62	M+H=498,2
63	M+H=424,2

Пример 8. Синтез соединения 142.

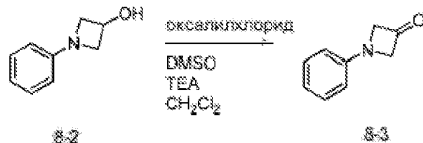
1. Синтез промежуточного соединения 8-2



Смесь азетин-3-ола гидрохлорида (1,3 г, 11,9 ммоль, 1,0 экв.), L(-)-пролина (0,55 г, 4,8 ммоль, 0,4 экв.), иодида меди(I) (0,45 г, 2,4 ммоль, 0,2 экв.) и карбоната цезия (9,7 г, 29,7 ммоль, 2,5 экв.) объединяли в колбе с септой, вакуумировали и продували азотом 3 раза. В данный контейнер прибавляли иодбензол (2,0 мл, 18 ммоль, 1,5 экв.) и сухой ДМСО (30 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 15 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 60 5 мкм, градиент 0-100% этилацетата в гексанах в течение 14 мин) с получением 1,6 г (90%) 1-фенилазетидин-3-ола в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 150 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d₂) δ 7,27-7,20 (м, 2H), 6,81-6,74 (м, 1H), 6,55-6,49 (м, 2H), 4,80-4,72 (м, 1H), 4,23-4,16 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H).

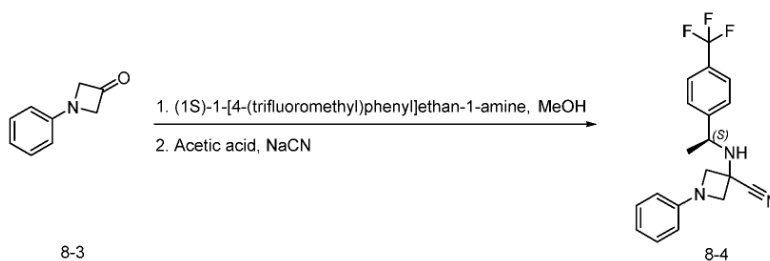
2. Синтез промежуточного соединения 8-3



К раствору оксалилхлорида (1,5 мл, 17 ммоль, 1,7 экв.) в сухом ДХМ (15 мл) прибавляли ДМСО (2,4 мл, 34 ммоль, 3,3 экв.) по каплям при -78°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C с последующим прибавлением 1-фенилазетидин-3-ола (1,5 г, 10,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (15 мл) по каплям и перемешивали в течение 1 ч. К данной смеси при -78°C прибавляли ТЕА (10,0 мл, 71,9 ммоль, 7,0 экв.). Смесь продолжали перемешивать в течение 1 ч при -78°C, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 60 мкм, 0-10% этилацетата в гексанах, градиент в течение 28 мин) с получением 0,96 г (63%) 1-фенилазетидин-3-она в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 148 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d₂) δ 7,36-7,29 (м, 2H), 6,92-6,87 (м, 1H), 6,69-6,63 (м, 2H), 4,70 (с, 4H).

3. Синтез промежуточного соединения 8-4

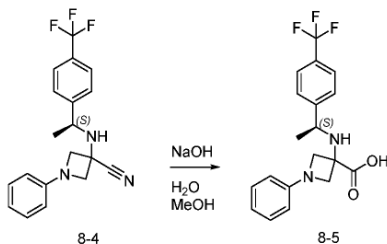


1-Фенилазетидин-3-он (0,31 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) и (1S)-1-[4-(трифторметил)фенил]этан-1-амин (0,44 г, 2,3 ммоль, 1,1 экв.) объединяли в сухом MeOH (3 мл), и смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч.

К данной смеси, охлажденной до 0°C, последовательно прибавляли уксусную кислоту (0,13 мл, 2,3 ммоль, 1,1 экв.) и цианид натрия (0,11 г, 2,3 ммоль, 1,1 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 15 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0-20% этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) с получением 0,46 г (62%) (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбонитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 346 (M+H).

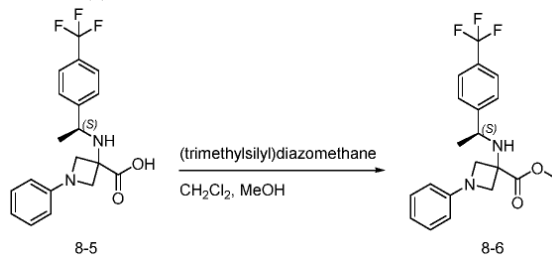
^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,69-7,65 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,85-6,79 (м, 1H), 6,42-6,38 (м, 2H), 4,38-4,35 (м, 1H), 4,26 (к, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 1,48 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

4. Синтез промежуточного соединения 8-5



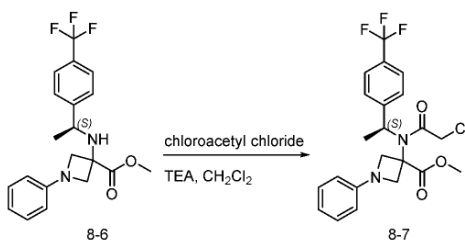
К раствору (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбонитрила (0,20 г, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в сухом MeOH (2 мл) прибавляли водный гидроксид натрия (1N, 1,2 мл, 1,2 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., нейтрализовали HCl (1 M, 1,2 мл, 1,2 ммоль, 2,0 экв.) и дважды экстрагировали ЕА. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 89 мг (42%) (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества.

5. Синтез промежуточного соединения 8-6



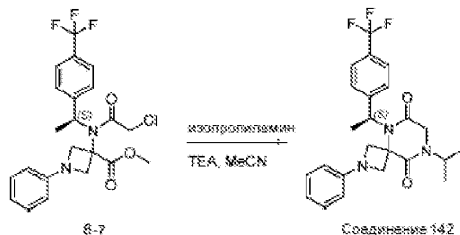
К раствору (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбоновой кислоты (89 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ДХМ (1 мл) и метанола (1 мл) по каплям прибавляли (триметилсилил)дiazометан в гексанах (2 M, 0,37 мл, 0,74 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 микрон, 0-30% этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) с получением 79 мг (86%) метил-(S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 379 (M+H).

6. Синтез промежуточного соединения 8-7



К раствору метил-(S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбоксилата (79 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) по каплям прибавляли ТЕА (0,18 мл, 1,2 ммоль, 6,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,067 мл, 0,84 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 140 мг метил-(S)-3-(2-хлор-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамидо)-1-фенилазетидин-3-карбоксилата в виде красного масла. НРМС (ЭС) m/z 455 (M+H).

7. Синтез соединения 142



К раствору метил-(S)-3-(2-хлор-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетида)-1-фенилазетидин-3-карбоксилата (0,21 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ACN (7,5 мл) прибавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,94 ммоль, 4,5 экв.) и изопропиламин (0,053 мл, 0,62 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 19 мг (20% за 2 стадии) (S)-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазапиристо[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ЭС) m/z 446 (M+H).

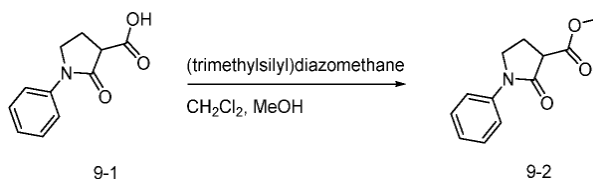
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,67-7,62 (м, 2H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,79-6,73 (м, 1H), 6,49-6,44 (м, 2H), 5,74-5,65 (м, 1H), 4,73 (гепт, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 4,07-3,96 (м, 2H), 2,01 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,23 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 142:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
138	M+H=447,2
139	M+H=427,2
140	M+H=446,2
141	M+H=446,2

Пример 9. Синтез соединения 327.

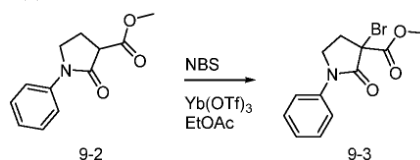
1. Синтез промежуточного соединения 9-2



К раствору 1-фенил-2-оксо-3-пирролидинкарбоновой кислоты (0,95 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл), охлажденному до 0°C, по каплям прибавляли (триметилсилил)дiazометан в гексанах (2 М, 7,0 мл, 14 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (24 г, 0-10% этилацетат в гексанах, градиент в течение 11,5 мин) с получением 1,02 г (100%) метил-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 220 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,66-7,61 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,68-3,63 (м, 1H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H).

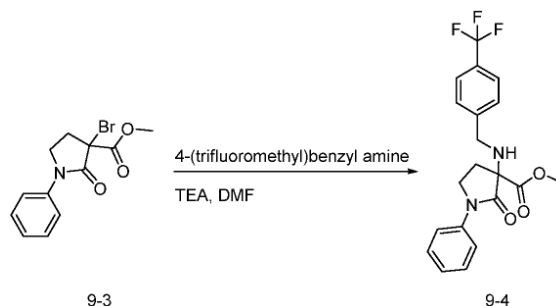
2. Синтез промежуточного соединения 9-3



К смеси метил-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата (0,30 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) и трифторметансульфоната иттербия(III) (0,255 г, 0,41 ммоль, 0,30 экв.) в EA (9 мл) прибавляли NBS (0,244 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (24 г, 0-30% этилацетат в гексанах, градиент в течение 11,5 мин) с получением 408 мг (100%) 3-бром-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 298 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,68-7,62 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,94-3,88 (м, 4H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,72-2,64 (м, 1H).

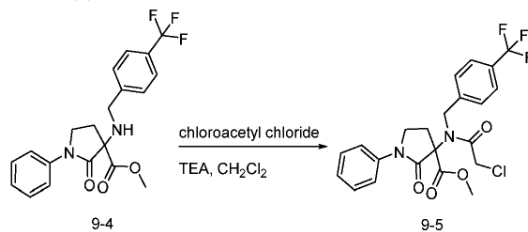
3. Синтез промежуточного соединения 9-4



К раствору 3-бром-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата (0,113 г, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) прибавляли TEA (0,21 мл, 1,5 ммоль, 4,0 экв.) и 4-(трифторметил)бензиламин (0,11 мл, 0,76 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при комн. темп., нагревали при 50°C в течение 1 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические экстракты один раз промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали, очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0-40% этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) и снова очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0-30% этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) с получением 24 мг (16%) метил-2-оксо-1-фенил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 393 (M+H).

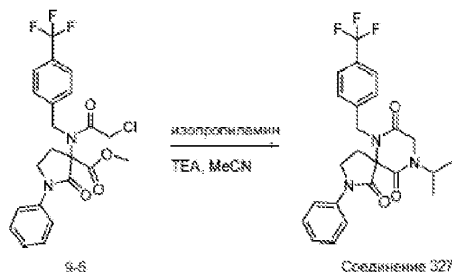
^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,59-7,54 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,15-7,09 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 2H), 3,81-3,69 (м, 5H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H).

4. Синтез промежуточного соединения 9-5



К раствору метил-2-оксо-1-фенил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (0,024 г, 0,061 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли TEA (0,051 мл, 0,36 ммоль, 6,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,022 мл, 0,24 ммоль, 4,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 15 мин. К данной смеси прибавляли дополнительную порцию TEA (0,051 мл, 0,36 ммоль, 6,0 экв.) и дважды хлорацетилхлорид (0,022 мл, 0,24 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин, разбавляли дихлорэтаном (2 мл), нагревали при 83°C в течение ночи, охлаждали до комн. темп., разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ трижды. Объединенные органические экстракты затем один раз промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 29 мг (количественный) метил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 469 (M+H).

5. Синтез соединения 327



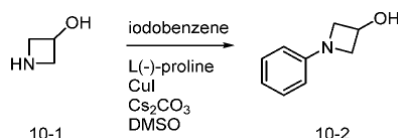
К раствору метил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата (29 мг, 0,079 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (4 мл) прибавляли TEA (0,067 мл, 0,48 ммоль, 7,8 экв.) и изопропиламин (0,027 мл, 0,32 ммоль, 6,3 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, концентрировали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 15 мг (20%) 9-изопропил-2-фенил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-триона в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 460 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,64-7,59 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 4,99-4,92 (м, 1H), 4,76-4,67 (м, 2H), 4,33-4,16 (м, 2H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,87-3,78

(м, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,59-2,48 (м, 1H), 1,28-1,20 (м, 6H).

Пример 10. Синтез соединения 328.

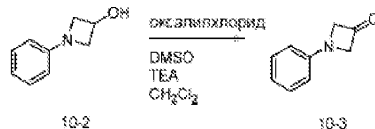
1. Синтез промежуточного соединения 10-2



Азетин-3-ол гидрохлорид (1,3 г, 11,9 ммоль, 1,0 экв.), L(-)-пролин (0,55 г, 4,8 ммоль, 0,4 экв.), иодид меди(I) (0,45 г, 2,4 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат цезия (9,7 г, 29,7 ммоль, 2,5 экв.) объединяли в колбе с септой, которую затем вакуумировали и продували азотом 3 раза. В данный контейнер прибавляли иодбензол (2,0 мл, 18 ммоль, 1,5 экв.) и сухой диметилсульфоксид (30 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 15 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 60 мкм, градиент 0-100% этилацетата в гексанах в течение 14 мин) с получением 1,6 г (90%) 1-фенилазетидин-3-ола в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 150 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,27-7,20 (м, 2H), 6,81-6,74 (м, 1H), 6,55-6,49 (м, 2H), 4,80-4,72 (м, 1H), 4,23-4,16 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H).

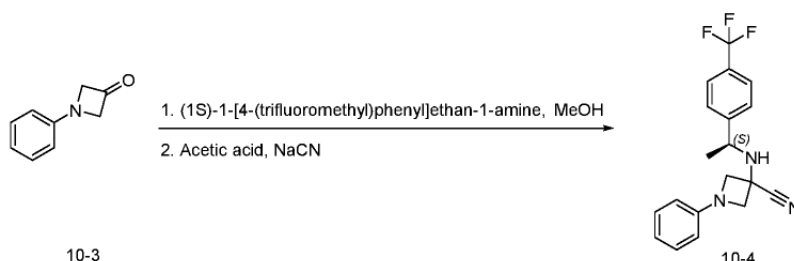
2. Синтез промежуточного соединения 10-3



К раствору оксалилхлорида (1,5 мл, 17 ммоль, 1,7 экв.) в сухом ДХМ (15 мл) прибавляли ДМСО (2,4 мл, 34 ммоль, 3,3 экв.) по каплям при -78°C. Смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C и добавляли 1-фенилазетидин-3-ола (1,5 г, 10,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (15 мл) по каплям, перемешивали в течение 1 ч, добавляли ТЕА (10,0 мл, 71,9 ммоль, 7,0 экв.), продолжали перемешивать в течение 1 ч при -78°C, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 60 мкм, 0-10% этилацетата в гексанах, градиент в течение 28 мин) с получением 0,96 г (63%) 1-фенилазетидин-3-она в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 148 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,36-7,29 (м, 2H), 6,92-6,87 (м, 1H), 6,69-6,63 (м, 2H), 4,70 (с, 4H).

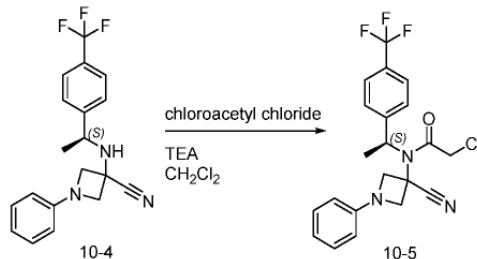
3. Синтез промежуточного соединения 10-4



1-Фенилазетидин-3-он (0,31 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) и (1S)-1-[4-(трифторметил)фенил]этан-1-амин (0,44 г, 2,3 ммоль, 1,1 экв.) объединяли в сухом MeOH (3 мл), и смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. К данной смеси, охлажденной до 0°C, последовательно прибавляли уксусную кислоту (0,13 мл, 2,3 ммоль, 1,1 экв.) и цианид натрия (0,11 г, 2,3 ммоль, 1,1 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 15 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0-20% этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) с получением 0,46 г (62%) (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбонитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 346 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,69-7,65 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,85-6,79 (м, 1H), 6,42-6,38 (м, 2H), 4,38-4,35 (м, 1H), 4,26 (к, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,92-3,88 (м, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 1,48 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

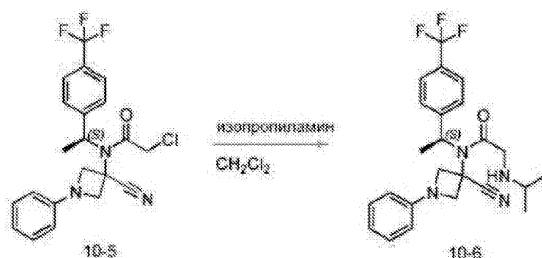
4. Синтез промежуточного соединения 10-5



К раствору (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбонитрила (0,272 г, 0,787 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл) по каплям прибавляли TEA (0,33 мл, 2,4 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,12 мл, 1,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин. К данной смеси прибавляли TEA (0,33 мл, 2,4 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,12 мл, 1,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 332 мг (100%) (S)-2-хлор-N-(3-циано-1-фенилазетидин-3-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида в виде красного масла. НРМС (ЭС) m/z 422 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,72-7,67 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,89-6,84 (м, 1H), 6,45-6,41 (м, 2H), 5,19-5,11 (м, 1H), 4,49-4,45 (м, 1H), 4,42-4,39 (м, 1H), 4,07-3,94 (м, 3H), 3,83-3,79 (м, 1H), 1,96 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

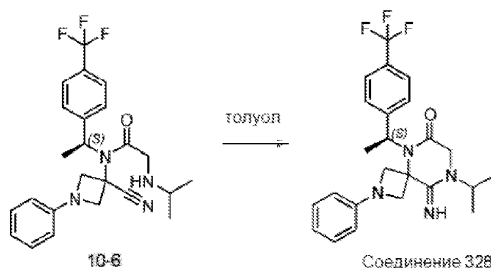
5. Синтез промежуточного соединения 10-6



К раствору (S)-2-хлор-N-(3-циано-1-фенилазетидин-3-ил)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида (0,332 г, 0,787 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (3 мл) прибавляли изопропиламин (3,4 мл, 39 ммоль, 50 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 дней при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0-10% метанола в дихлорметане, градиент в течение 22 мин) с получением 314 мг (90%) (S)-N-(3-циано-1-фенилазетидин-3-ил)-2-(изопропиламино)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида в виде прозрачного слегка желтоватого масла. НРМС (ЭС) m/z 445 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,64-7,60 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,24-7,18 (м, 2H), 6,82-6,77 (м, 1H), 6,43-6,39 (м, 2H), 5,90-5,80 (м, 1H), 4,60-4,46 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 2H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 1H), 1,87 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,28-1,21 (м, 6H).

6. Синтез соединения 328

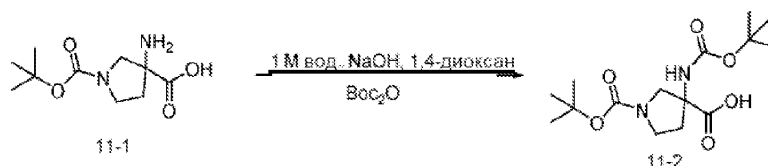


К раствору (S)-N-(3-циано-1-фенилазетидин-3-ил)-2-(изопропиламино)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида (54 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в сухом толуоле (0,5 мл) нагревали до 150°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 $150 \times 21,2$ мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 28 мг (52%) (S)-9-имино-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6-она в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 445 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,38 (с, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 2H), 6,89-6,82 (м, 1H), 6,56-6,48 (м, 2H), 5,73-5,61 (м, 1H), 4,54-4,45 (м, 2H), 4,32-4,14 (м, 5H), 1,86 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,46-1,39 (м, 6H).

Пример 11. Синтез соединения 332.

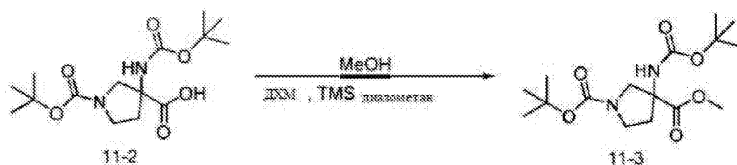
1. Синтез промежуточного соединения 11-2



К раствору рацемического 3-амино-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,00 г, 8,69 ммоль) в NaOH (1 М, 15 мл) прибавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,79 г, 17,37 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. pH доводили до 3, используя 3 М водную HCl, и полученную смесь дважды экстрагировали ЕА (общий объем = 125 мл). Органические экстракты объединяли, промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,93 г, 7,98 ммоль, выход 92%) в виде липкой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ХИАД) m/z 329,1 (М+Н).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,68 (с, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 3,74-3,66 (м, 1Н), 3,51 (дд, $J=20,3$, 11,4 Гц, 1Н), 3,34-3,26 (м, 2Н), 2,21-2,04 (м, 2Н), 1,39 (с, 18Н).

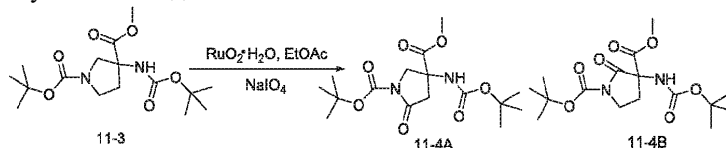
2. Синтез промежуточного соединения 11-3



К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,93 г, 7,98 ммоль) в смеси ДХМ (40 мл) и MeOH (20 мл) порциями прибавляли (дiazометил)триметилсилан (11,97 мл 2,0 М в гексанах, 23,95 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, погасили ледяной уксусной кислотой (1 мл) до тех пор, пока выделение газа не прекратилось, и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и промывали 2 М водным раствором K_2CO_3 (25 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали силикагелем, используя 30% ЕА/Нех с получением 2,12 г (77%) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде бесцветного липкого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 245,2 (М+Н) (потеря Boc).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 3,84-3,75 (м, 1Н), 3,64 (с, 3Н), 3,57-3,44 (м, 1Н), 3,43-3,30 (м, 2Н), 2,24-2,13 (м, 1Н), 2,12-2,02 (м, 1Н), 1,41-1,32 (м, 18Н).

3. Синтез промежуточных соединений 11-4А и 11-4В



Данная стадия соответствует методу, опубликованному в Chem. Pharm. Bull. 42(8) 1302-1306, 1995. К смеси гидрата оксида рутения (386 мг, 2,90 ммоль, 0,5 экв.) и периодата натрия (6,21 г, 29,04 ммоль, 5,0 экв.) в круглодонной колбе (250 мл) прибавляли воду (25 мл) и 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилат (2,00 г, 5,81 ммоль, 1,0 экв.) в ЕА (25 мл). Полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивали в течение 3 ч, разбавляли дополнительной порцией ЕА (50 мл) и фильтровали через целит. Слои разделяли, и водную фазу один раз экстрагировали ЕА (50 мл). Органические фазы объединяли и разбавляли MeOH (5 мл). Полученный черный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и снова отфильтровали через целит. Растворитель выпаривали в вакууме, и оставшийся остаток твердого вещества очищали силикагелем, используя 30% ЕА/Нех, с получением 1,44 г (69%) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (11-4А) и 437 мг (21%) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (11-4В), оба визуализировали по ТСХ с проявлением KMnO_4 .

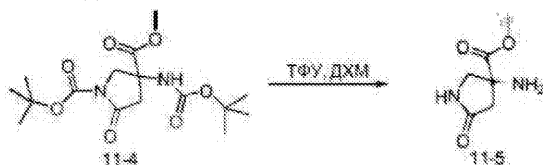
Характеристика для промежуточного соединения 11-4А: НРМС (ХИАД) m/z 203,1 (М+Н) (потеря Boc и потеря трет-бутила).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,21 (д, $J=11,5$ Гц, 1Н), 3,95 (д, $J=11,5$ Гц, 1Н), 3,78 (с, 3Н), 3,13 (д, $J=17,5$ Гц, 1Н), 2,80 (дд, $J=17,5$, 0,8 Гц, 1Н), 1,55 (с, 9Н), 1,46 (с, 9Н).

Характеристика для промежуточного соединения 11-4В: НРМС (ХИАД) m/z 203,1 (М+Н) (потеря Boc и потеря трет-бутила).

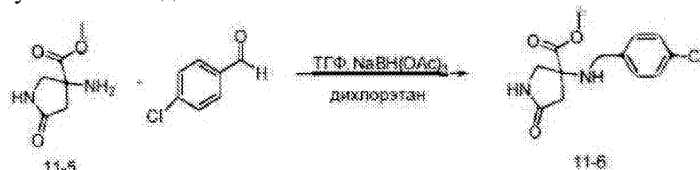
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 3,94-3,74 (м, 5H), 2,63 (ддд, $J=13,4, 7,9, 2,2$ Гц, 1H), 2,42 (дт, $J=13,5, 9,2$ Гц, 1H), 1,56 (с, 9H), 1,46 (с, 9H).

4. Синтез промежуточного соединения 11-5



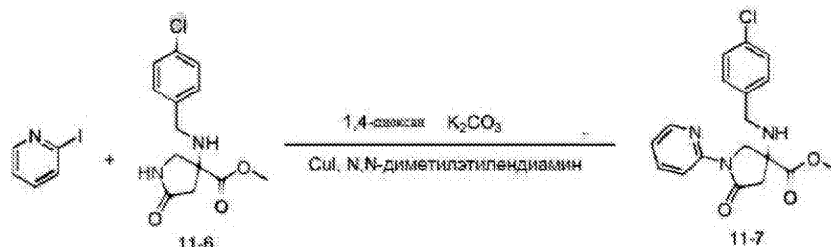
К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-окспирролидин-1,3-дикарбоксилата (916 мг, 2,56 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавляли ТФУ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Растворители удаляли при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме с получением 692 мг (количественный выход) метил-3-амино-5-окспирролидин-3-карбоксилата в виде соли ТФУ без дополнительной очистки. НРМС (ХИАД) m/z 159,1 (M+H).

5. Синтез промежуточного соединения 11-6



К смеси соли ТФУ метил-3-амино-5-окспирролидин-3-карбоксилата (692 мг, 2,55 ммоль) и п-хлорбензальдегида (1,07 г, 7,63 ммоль, 3,0 экв.) в смеси ТГФ (30 мл) и дихлорэтана (10 мл) перемешивали в течение 15 мин прибавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,69 г, 12,71 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, в течение этого времени наблюдали гомогенный раствор. Растворители выпаривали при пониженном давлении, и оставшийся остаток разделяли между ДХМ (60 мл) и насыщенным водным NaHCO_3 (60 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали силикагелем, используя градиент от 0-100% ЕА/Hex в качестве элюента с получением 548 мг (76%) метил-3-((4-хлорбензил)амино)-5-окспирролидин-3-карбоксилата, НРМС (ХИАД) m/z 159,1 (M+H).

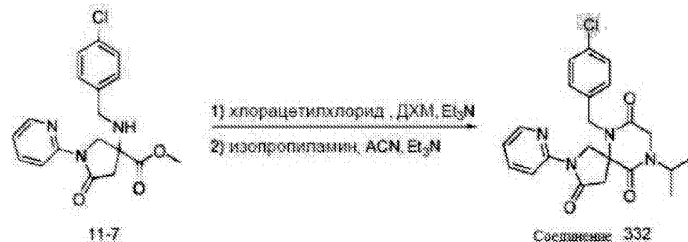
6. Синтез промежуточного соединения 11-7



К смеси CuI (25 мг, 0,13 ммоль, 0,5 экв.) и K_2CO_3 (143 мг, 1,03 ммоль, 4,0 экв.) последовательно прибавляли метил-3-((4-хлорбензил)амино)-5-окспирролидин-3-карбоксилат (73 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (2 мл), 2-иодпиридине (41 мкл, 0,39 ммоль, 1,5 экв.) и N,N -диметилендиамине (13 мкл, 0,13 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 115°C на масляной бане в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевый фильтр, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10-100% ACN /вода (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) с получением 59 мг (62%) метил-3-((4-хлорбензил)амино)-5-оксо-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД) m/z 360,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,40-8,23 (м, 2H), 7,79 (ддд, $J=8,3, 7,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 7,14 (ддд, $J=7,3, 4,8, 1,1$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,19 (дд, $J=11,7, 0,7$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,73 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,22 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 2,80 (дд, $J=17,2, 0,7$ Гц, 1H).

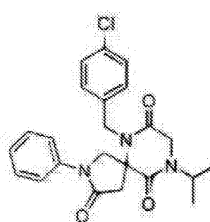
7. Синтез соединения 332



К раствору метил-3-((4-хлорбензил)амино)-5-оксо-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилата (59 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавляли Et_3N (229 мкл, 1,64 ммоль, 10,0 экв.). К полученному раствору, охлажденному до 0°C на ледяной бане, по каплям прибавляли хлорацетилхлорид (131 мкл, 1,64 ммоль, 10,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, разбавляли ДХМ (20 мл), промывали насыщенным водным NaHCO_3 (15 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. К оставшемуся остатку, растворенному в ACN (3 мл), прибавляли Et_3N (229 мкл, 1,64 ммоль, 10,0 экв.) и изопропиламин (140 мкл, 1,64 ммоль, 10,0 экв.). Полученный раствор нагревали в герметично закрытом сосуде при 100°C на масляной бане в течение 45 мин, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10-100% ACN/вода (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) и силикагелем, используя 50% EA/Hex в качестве элюента, с получением 32 мг (46%) 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-3,7,10-триона в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 427,2 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,31-8,22 (м, 2H), 7,78 (ддд, $J=8,5, 7,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,20 (с, 4H), 7,13 (ддд, $J=7,3, 4,9, 1,0$ Гц, 1H), 4,98-4,89 (м, 1H), 4,80-4,68 (м, 2H), 4,46 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,33-4,25 (м, 2H), 4,18 (д, $J=17,8$ Гц, 1H), 3,40 (д, $J=17,8$ Гц, 1H), 3,11 (д, $J=17,8$ Гц, 1H), 1,30-1,22 (м, 6H).

Пример 12. Синтез соединения 331



Соединение 331

Использовали метод, аналогичный примеру 11, за исключением того, что иодбензол использовали на стадии 6 вместо 2-иодпиридина.

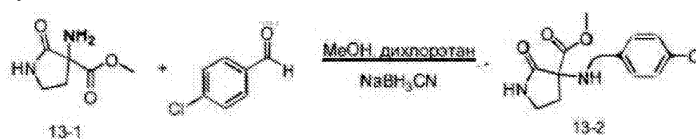
Пример 13. Синтез соединения 330.

1. Синтез промежуточного соединения 13-1



К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (437 мг, 1,22 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавляли ТФУ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, сушили при пониженном давлении и концентрировали с получением 330 мг (количественный выход) ТФУ соли метил-3-амино-2-оксопирролидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД) m/z 159,1 (M+H).

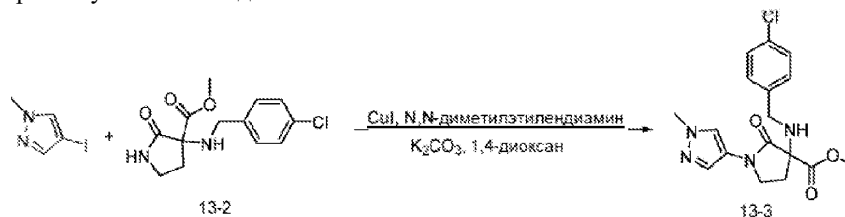
2. Синтез промежуточного соединения 13-2



К смеси ТФУ соли метил-3-амино-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (330 мг, 1,22 ммоль) и п-хлорбензальдегида (513 мг, 3,65 ммоль, 3,0 экв.) в смеси дихлорэтана (5 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин прибавляли NaBH_3CN (229 мг, 3,65 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. К данной смеси прибавляли дополнительную порцию п-хлорбензальдегида (513 мг, 3,65 ммоль, 3,0 экв.) и NaBH_3CN (229 мг, 3,65 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали на масляной бане при 65°C в течение 2 ч, выпаривали в вакууме и разделяли между EA (40 мл) и насыщенным водным NaHCO_3 (40 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дополнительной порцией EA (30 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EA/Hex (0-100%), с получением 258 мг (75%) метил-3-((4-хлорбензил)амино)-2-оксопирролидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД) m/z 283,1 (M+H).

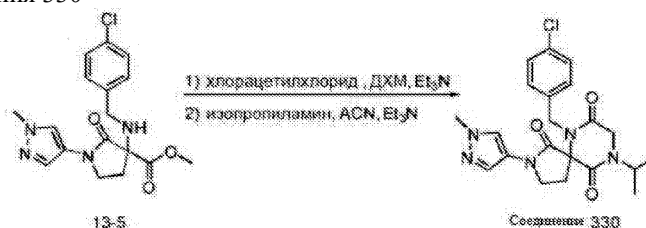
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,37-7,15 (м, 4H), 3,74 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,59 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,47-3,33 (м, 2H), 2,59 (ддд, $J=13,4, 7,3, 3,6$ Гц, 1H), 2,23 (ддд, $J=13,4, 8,7, 7,5$ Гц, 1H).

3. Синтез промежуточного соединения 13-3



К смеси CuI (6 мг, 0,033 ммоль, 0,2 экв.), 4-иод-1-метил-1Н-пиразола (41 мг, 0,195 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (90 мг, 0,651 ммоль, 4,0 экв.) прибавляли метил-3-((4-хлорбензил)амино)-2-оксопирролидин-3-карбоксилат (46 мг, 0,163 ммоль, 1,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) и N,N-диметилэтилендиамин (4 мкл, 0,033 ммоль, 0,2 экв.). Полученную смесь продували азотом, герметично закрывали, нагревали на масляной бане при 115°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через шприцевый фильтр и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10-100% ACN/воду (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) с получением 8 мг (14%) метил-3-((4-хлорбензил)амино)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД) m/z 363,2 (M+H).

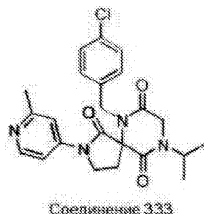
4. Синтез соединения 330



К раствору метил-3-((4-хлорбензил)амино)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (8 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (1 мл) прибавляли Et_3N (31 мкл, 0,22 ммоль, 10,0 экв.). К полученному раствору, охлажденному до 0°C на ледяной бане, по каплям прибавляли хлорацетилхлорид (18 мкл, 0,22 ммоль, 10,0 экв.), и ледяную баню удаляли после завершения добавления. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, разбавляли ДХМ (10 мл), один раз промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток растворяли в ACN (1 мл). К данной смеси последовательно прибавляли Et_3N (62 мкл, 0,44 ммоль, 20,0 экв.) и изопропиламин (38 мкл, 0,44 ммоль, 20,0 экв.). Полученный раствор нагревали в герметично закрытом сосуде при 100°C на масляной бане в течение 45 мин, охлаждали до комн. темп., выпаривали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10-100% ACN/воды (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) с получением 5 мг (53%) 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-триона. НРМС (ХИАД) m/z 430,2 (M+H).

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,34-7,23 (м, 4H), 4,84 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,68 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=17,7$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=17,7$ Гц, 1H), 3,93-3,83 (м, 4H), 3,70 (тд, $J=9,4, 2,6$ Гц, 1H), 2,82 (ддд, $J=14,0, 8,4, 2,6$ Гц, 1H), 2,57-2,45 (м, 1H), 1,23 (дд, $J=10,0, 6,8$ Гц, 6H).

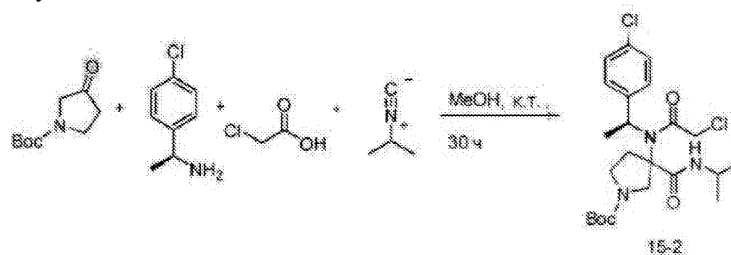
Пример 14. Синтез соединения 333



Использовали метод, аналогичный примеру 13, за исключением того, что на стадии 4 использовали 4-иод-2-метилпиридин вместо 4-иод-1-метил-1Н-пиразола.

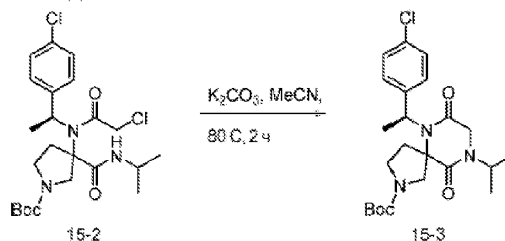
Пример 15. Синтез соединения 389.

1. Синтез промежуточного соединения 15-2



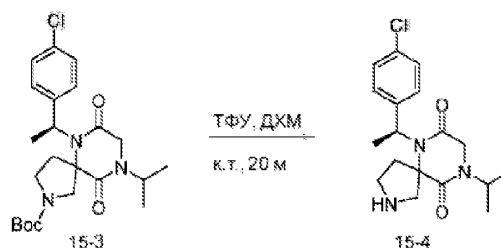
К раствору (S)-1-(4-хлорфенил)этан-1-амина (2,4 мл, 16,7 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (3,1 г, 16,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (16 мл) прибавляли 2-изоцианопропан (1,6 мл, 16,7 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (1,6 г, 16,7 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением 3,2 г (39%) трет-бутил-3-(2-хлор-N-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)ацетида)-3-(изопропилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде смеси диастереомеров. НРМС (ЭС) m/z 486,2 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 15-3



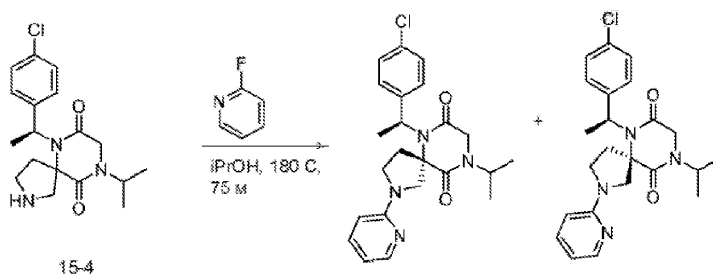
К раствору трет-бутил-3-(2-хлор-N-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)ацетида)-3-(изопропилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (3,2 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (20 мл) прибавляли карбонат калия (0,9 г, 6,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 0-100% EtOAc в гексанах) с получением 1,0 г (34%) трет-бутил-6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде смеси диастереомеров. НРМС (ЭС) m/z 394,15 (M+H-Bu).

3. Синтез промежуточного соединения 15-4



К раствору трет-бутил-6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (1,0 г, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) прибавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин, концентрировали, разбавляли насыщенным водным NaHCO_3 (200 мл), и слои разделяли. Водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические промывки сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-40% MeOH в ДХМ) с получением 380 мг (49%) 6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде смеси диастереомеров. НРМС (ЭС) m/z 350,2 (M+H).

4. Синтез соединения 389 (диастереомеры 389А и 389В)



К смеси 6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (190 мг,

0,54 ммоль, 1,0 экв.) и 2-фторпиридина (132 мг, 1,4 ммоль, 2,5 экв.) в микроволновом сосуде прибавляли ИПС (3 мл). Смесь нагревали при 180°C в микроволновом реакторе в течение 75 мин, концентрировали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная, 5 мкМ C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 16 мг (14%) первого элюируемого пика в виде диастереомера 389А и 15 мг второго элюируемого пика в виде диастереомера 389В.

Характеристика диастереомера 389А: НРМС (ЭС) m/z 427,1 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 8,01 (ддд, $J=5,3, 1,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,59 (ддд, $J=8,9, 7,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,29 (с, 4H), 6,69 (ддд, $J=7,2, 5,2, 0,9$ Гц, 1H), 6,57 (дт, $J=8,7, 0,9$ Гц, 1H), 4,70 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,19-4,00 (м, 3H), 3,83 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 3,60 (к, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,73-2,52 (м, 2H), 1,89 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,23 (дд, $J=6,8, 2,1$ Гц, 6H).

Характеристика диастереомера 389В: НРМС (ЭС) m/z 427,1 (M+H).

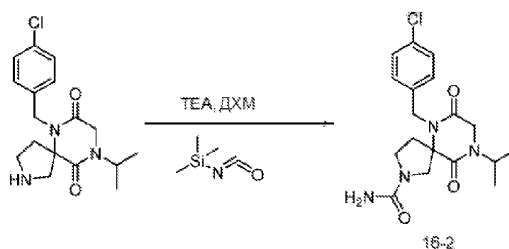
^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 8,06 (ддд, $J=5,2, 1,9, 0,8$ Гц, 1H), 7,63 (ддд, $J=8,8, 7,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,37-7,27 (м, 4H), 6,73 (ддд, $J=7,1, 5,3, 0,9$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,70 (п, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J=2,6$ Гц, 2H), 4,02 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,71 (тд, $J=9,2, 4,0$ Гц, 1H), 3,60 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,77 (ддд, $J=13,8, 8,2, 3,9$ Гц, 1H), 2,52 (дт, $J=13,8, 8,3$ Гц, 1H), 1,87 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,23 (дд, $J=6,8, 3,4$ Гц, 6H).

Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 389:

Энантиомер №	НРМС (ЭС) m/z
504A	M+H=468,2

Пример 16. Синтез соединения 367.

1. Синтез промежуточного соединения 16-2



К раствору 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (150 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл) при комн. темп. прибавляли изоцианатотриметилсилан (103 мг, 0,89 ммоль, 2,00 экв.) и TEA (90 мг, 0,89 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ в следующих условиях [(2#-Analyse ВЭЖХ-SHIMADZU): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 5 мкм, 30×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (22,0% ACN до 35,0% в течение 8 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением 105 мг (62%) 6-[(4-хлорфенил)метил]-7,10-диоксо-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 379 (M+H).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,40-7,28 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,69 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 4,62-4,45 (м, 2H), 4,04 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 3,77 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 2,20 (дт, $J=8,8, 4,7$ Гц, 2H), 1,09 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

2. Отделение соединения 367

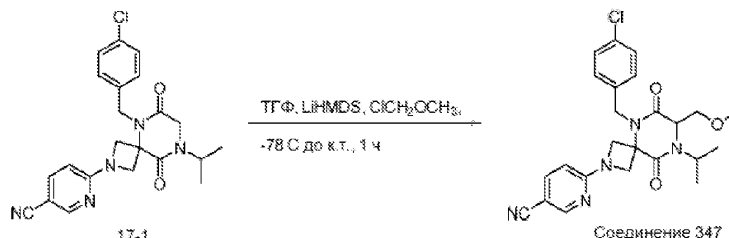


Рацемическое соединение 6-[(4-хлорфенил)метил]-7,10-диоксо-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамида (80 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) отделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 16 мл/мин; изократическая при 50% В в течение 28 мин; 254/220 нм) с получением 37,7 мг первого элюируемого пика в виде энантиомера 367А и 33,2 мг второго элюируемого пика в виде энантиомера 367В. Хиральные аналитические данные (CHIRALPAK IC-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; Нех(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин) иллюстрирует, что первый пик (RT: 3,75 мин) представляет собой энантиомер 367А, а второй пик (RT: 4,61 мин) представляет собой энантиомер

367В.

Энантиомер 367А: НРМС (ЭС) m/z 379 (M+H).
 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,40-7,30 (м, 2H), 7,16-7,07 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,69 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 4,62-4,45 (м, 2H), 4,04 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 3,77 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 2,26-2,14 (м, 2H), 1,09 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).
Энантиомер 367В: НРМС (ЭС) m/z 379 (M+H).
 ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,40-7,30 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,69 (д, $J=16,7$ Гц, 1H), 4,62-4,45 (м, 2H), 4,04 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 3,77 (д, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 2,20 (дт, $J=8,9, 4,7$ Гц, 2H), 1,09 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 17. Синтез соединения 347

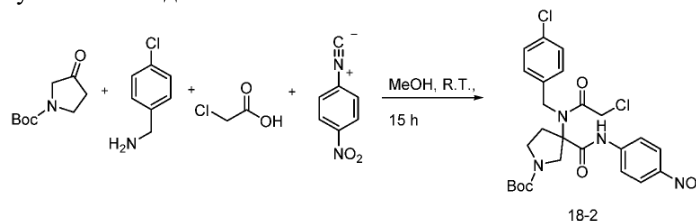


К раствору 6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-2-ил)никотинитрила (100 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4 мл) при -78°C последовательно прибавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 354 мкл, 0,35 ммоль, 1,5 экв.) и хлорметилметиловый эфир (38 мг, 0,47 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин при -78°C , нагревали до комн. темп. в течение периода 1 ч, погасили MeOH (0,5 мл) и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 20-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 7,2 мг (7%) 6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-7-(метоксиметил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3,5]нонан-2-ил)никотинитрила в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 468,2 (M+H).

 ^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 8,38 (дд, $J=2,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,25 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,48 (дд, $J=8,8, 0,9$ Гц, 1H), 5,12 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,40-4,31 (м, 2H), 4,26 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,18-4,04 (м, 2H), 3,81 (дд, $J=9,8, 1,7$ Гц, 1H), 3,74 (дд, $J=9,8, 2,7$ Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 1,40 (дд, $J=6,8, 5,1$ Гц, 6H).

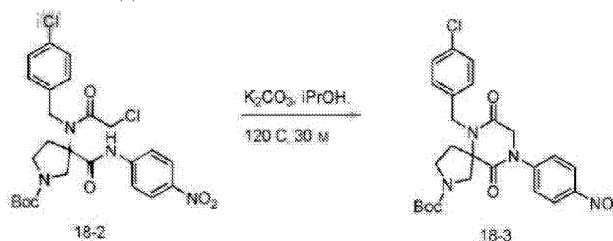
Пример 18. Синтез соединения 348.

1. Синтез промежуточного соединения 18-2



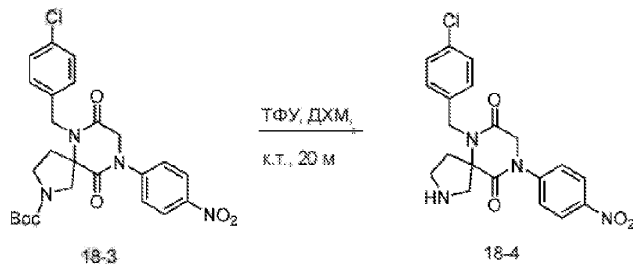
К раствору (4-хлорфенил)метанамина (0,27 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (0,36 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) прибавляли 1-изоциано-4-нитробензол (0,30 г, 2,0 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную кислоту (0,18 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 ч при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением 200 мг трет-бутил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)-3-((4-нитрофенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 495,1 (M+H- ^1Bu).

2. Синтез промежуточного соединения 18-3



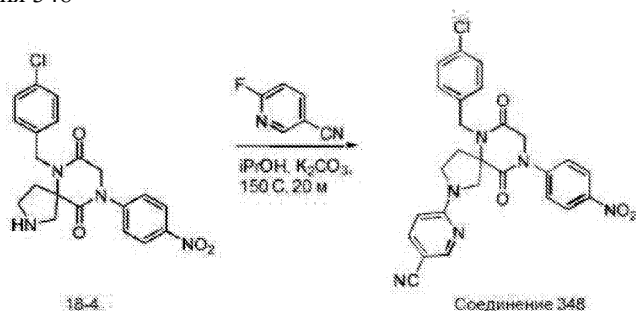
К раствору трет-бутил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)-3-((4-нитрофенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) в ИПС (5 мл) прибавляли карбонат калия (151 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 120°C в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп., фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 459,1 (M+H- ^1Bu).

3. Синтез промежуточного соединения 18-4



К раствору трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (0,36 ммоль, 1,0 экв., предполагая выход 100%) в ДХМ (2 мл) прибавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин, концентрировали, разбавляли насыщенным NaHCO_3 (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические промывки сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона. Этот материал разделяли на две равные части и использовали в последующей реакции. НРМС (ЭС) m/z 415,1 (M+H).

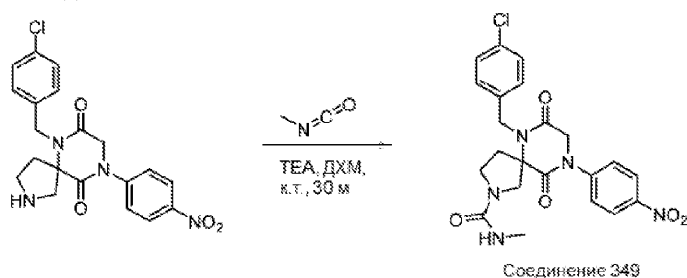
4. Синтез соединения 348



К смеси 6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,18 ммоль, 1,0 экв.), 5-циано-2-фторпиридина (33 мг, 0,27 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната калия (50 мг, 0,36 ммоль, 2,0 экв.) в микроволновой пробирке прибавляли ИПС (3 мл). Смесь герметично закрывали и нагревали при 150°C в микроволновом реакторе в течение 20 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 20-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 16 мг (17% за 3 стадии) 6-(6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинитрила в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 517,0 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 8,41-8,27 (м, 3H), 7,81-7,68 (м, 3H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,49 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=16,6$ Гц, 1H), 4,85-4,69 (м, 3H), 4,23 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,99 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,79-3,58 (м, 2H), 2,79 (дд, $J=13,1, 8,2, 4,7$ Гц, 1H), 2,68 (дт, $J=13,6, 8,1$ Гц, 1H).

Пример 19. Синтез соединения 349



К раствору 6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,18 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4 мл) прибавляли ТЕА (55 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.) и метилизоцианат (31 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 20-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 17 мг (20% за 3 стадии) 6-(4-хлорбензил)-N-метил-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксиамида в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 472,1 (M+H).

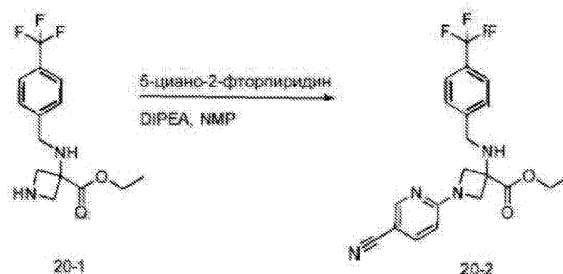
^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 8,37-8,30 (м, 2H), 7,77-7,69 (м, 2H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 2H), 4,92 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 4,81-4,63 (м, 3H), 4,09 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,72 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,47 (дд, $J=8,1, 6,4$ Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,64-2,46 (м, 2H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 349:

Соединение №	НМС (ЭС) m/z
552	M+H= 500
559	M+H=506
560	M+H=494
561	M+H=508,1
562	M+H=550,1
563	M+H=480
564	M+H=481
565	M+H=499
567	M+H=481
568	M+H=451
569	M+H=530,9
570	M+H=499,1
571	M+H=543
592	M+H=514
615	M+H=515

Пример 20. Синтез соединения 350.

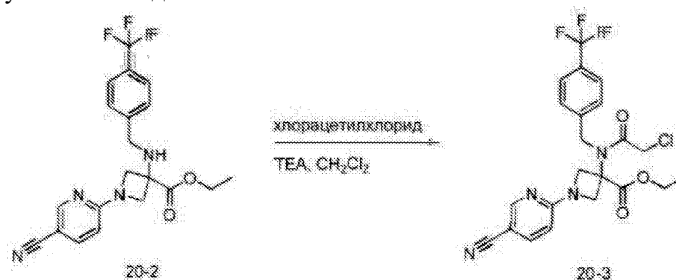
1. Синтез промежуточного соединения 20-2



К смеси этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-3-карбоксилата (1,53 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв.) и 5-циано-2-фторпиридина (1,86 г, 15,2 ммоль, 3,0 экв.) в NMP (15 мл) прибавляли диизопропил-этиламин (4,4 мл, 25 ммоль, 5,0 экв.). Смесь нагревали при 130°C в течение 15 мин, разбавляли водой и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетата в гексанах, градиент за 26 мин) с получением 1,7 г (83%) этил-1-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-3-карбоксилата в виде прозрачного желтого масла. НМС (ЭС) m/z 405 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d₂) δ 8,43-8,41 (м, 1H), 7,69-7,61 (м, 3H), 7,59-7,53 (м, 2H), 6,35-6,31 (м, 1H), 4,44-4,40 (м, 2H), 4,30 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,13-4,07 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

2. Синтез промежуточного соединения 20-3

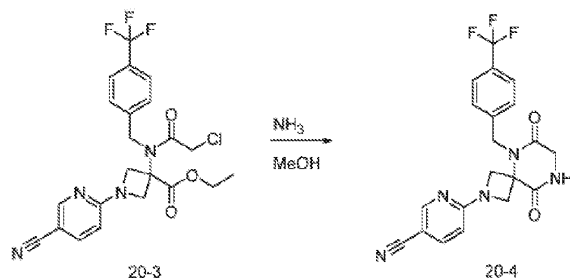


К раствору этил-1-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-3-карбоксилата (1,7 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (17 мл) охлаждали до 0°C по каплям прибавляли ТЕА (3,6 мл, 25 ммоль, 6,0 экв.) и хлорацетилхлорид (1,4 мл, 17 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетата в гексанах, градиент в течение 25 мин) с получением 2,1 г (100%) этил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-1-(5-цианопиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксилата в виде прозрачного желтого масла. НМС (ЭС) m/z 481 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d₂) δ 8,38-8,35 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 3H), 7,53-7,48 (м, 2H), 6,36-6,32 (м, 1H), 4,83-4,81 (м, 2H), 4,61-4,56 (м, 2H), 4,31 (к, J=7,2 Гц, 2H), 4,27-4,21 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 1,31

(т, J=7,1 Гц, 3H).

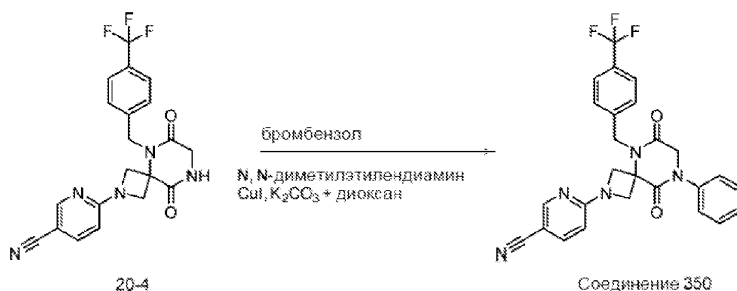
3. Синтез промежуточного соединения 20-4



К раствору этил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-1-(5-цианопиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксилата (214 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в круглодонной колбе прибавляли раствор аммиака (7N в MeOH, 1,3 мл, 8,9 ммоль, 20 экв.). Смесь герметично закрывали, нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/ДХМ, градиент в течение 11 мин) с получением 185 мг (количественный) 6-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 416 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метилхлорид-d₂) δ 8,43 (дд, J=2,2, 0,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,32 (дд, J=8,7, 0,9 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,69-4,63 (м, 2H), 4,28-4,23 (м, 2H), 4,22-4,18 (м, 2H).

4. Синтез соединения 350



К смеси иодида меди(I) (10 мг, 0,06 ммоль, 0,5 экв.) и карбоната калия (61 мг, 0,44 ммоль, 4,0 экв.) в колбе, которую вакуумировали и продували 3 раза, прибавляли бромбензол (0,017 мл, 0,16 ммоль, 1,5 экв.), N,N'-диметилендиамин (0,006 мл, 0,06 ммоль, 0,5 экв.), 6-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил (46 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) и диоксан (1 мл). Смесь затем нагревали до 115°C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп. фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 12 мг (22%) 6-(6,9-диоксо-8-фенил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрила в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 492 (M+H).

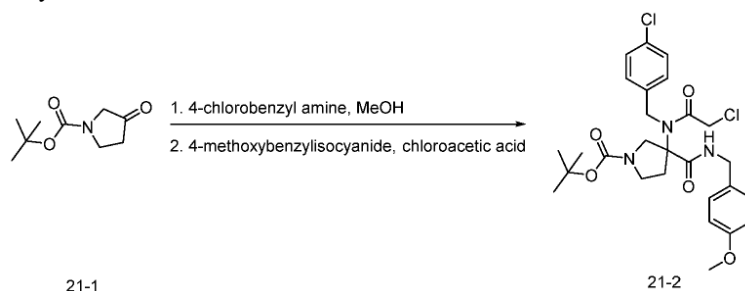
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,38 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,53-7,44 (м, 4H), 7,42-7,37 (м, 1H), 6,49 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,71-4,66 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,44-4,38 (м, 2H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 350:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
882	M+H=482,0
883	M+H=466,1
884	M+H=500,0
885	M+H=484,0
886	M+H=507,0
887	M+H=491,0

Пример 21. Синтез соединения 334.

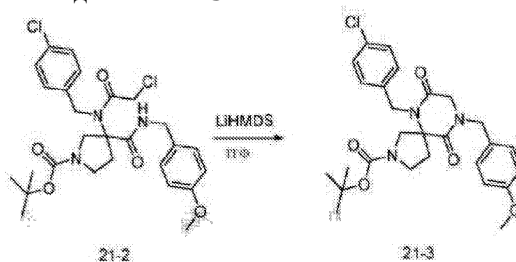
1. Синтез промежуточного соединения 21-2



К смеси трет-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,26 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) и 4-хлорбензиламина (0,96 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) прибавляли 4-метоксибензилизотиоцианид (1,0 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (0,64 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп., разбавляли ЕА, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида аммония, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетата в гексанах, градиент в течение 25 мин) с получением 1,2 г (32%) трет-бутил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)-3-((4-метоксибензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белой пены. НРМС (ЭС) m/z 494 (M+H-трет-бутил).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,41-7,37 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 4H), 6,92-6,87 (м, 2H), 4,82-4,64 (м, 2H), 4,55-4,47 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 2H), 4,08-4,02 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,54-3,48 (м, 1H), 3,45-3,34 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 1H), 2,69-2,52 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

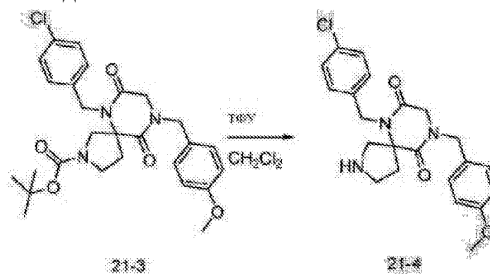
2. Синтез промежуточного соединения 21-3



К раствору трет-бутил-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)-3-((4-метоксибензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (16 мл), охлажденному до 0°C, по каплям прибавляли LHMDs (1,0 М в ТГФ, 9,0 мл, 8,6 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, погасили MeOH, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетата в гексанах, градиент в течение 14 мин) с получением 54 мг (4%) трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-2-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла.

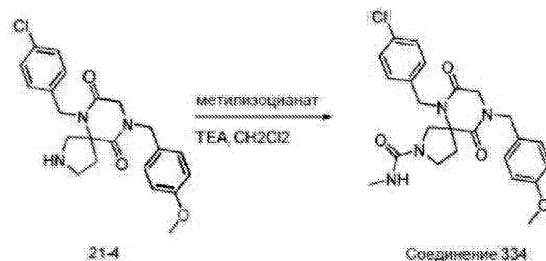
^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,23-6,68 (м, 8H), 5,11-4,62 (м, 2H), 4,53-4,13 (м, 3H), 3,91-3,79 (м, 1H), 3,69-3,57 (м, 3H), 3,51-3,22 (м, 3H), 2,43-1,95 (м, 2H), 1,39-1,20 (м, 9H).

3. Синтез промежуточного соединения 21-4



К раствору трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (0,055 г, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли ТФУ (0,080 мл, 1,0 ммоль, 10 экв.). Смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч, концентрировали и сушили вакуумным насосом в течение 2 ч с получением 56 мг (количественный) 6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде соли ТФУ. НРМС (ЭС) m/z 414 (M+H).

4. Синтез соединения 334

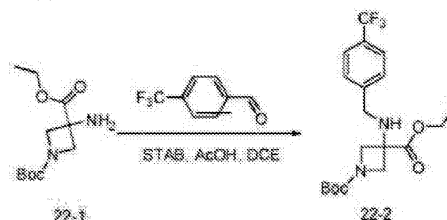


К раствору соли ТФУ 6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (56 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) охлаждали до 0°C прибавляли TEA (0,06 мл, 0,4 ммоль, 4 экв.) и метилизоцианат (9 мг, 0,2 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 46 мг (90%) 6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 471 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,36-7,31 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 6,98-6,93 (м, 2H), 4,87-4,81 (м, 1H), 4,66-4,59 (м, 3H), 4,17-4,06 (м, 2H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,63-3,58 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,47-2,39 (м, 2H).

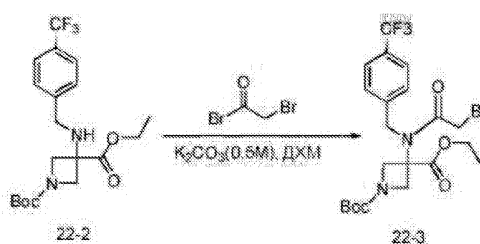
Пример 22. Синтез соединения 202.

1. Синтез промежуточного соединения 22-2



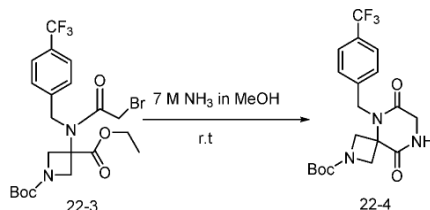
К раствору 1-трет-бутил-3-этил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (20 г, 81,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (200 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (15,7 г, 90,2 ммоль, 1,10 экв.) и AcOH (9,8 г, 163,2 ммоль, 2,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 10 мин. К данной смеси порциями прибавляли STAB (26 г, 122,676 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч, погасили водой (200 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO₃ (200 мл) и дважды солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 33 г 1-трет-бутил-3-этил-3-([4-(трифторметил)фенил]метил)аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (неочищенный) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 347 (M+H-56).

2. Синтез промежуточного соединения 22-3



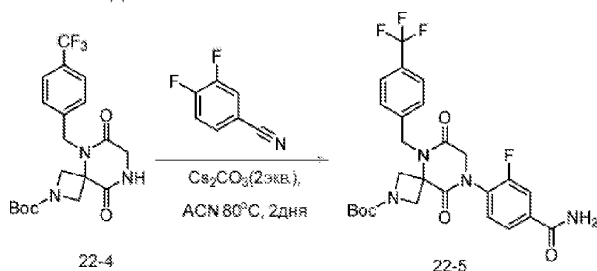
К смеси 1-трет-бутил-3-этил-3-([4-(трифторметил)фенил]метил)аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (33 г, 82,005 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (300 мл) и K₂CO₃ (17 г, 123,0 ммоль, 1,50 экв., 0,5) в воде (246 мл) охлаждали до 0°C прибавляли 2-бромацетилбромид (19,8 г, 98,1 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение периода 15 мин. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и дважды экстрагировали ДХМ (300 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 42 г (95%) 1-трет-бутил-3-этил-3-(2-бром-N-([4-(трифторметил)фенил]метил)ацетамидо)азетидин-1,3-дикарбоксилата в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 467 (M+H-56).

3. Синтез промежуточного соединения 22-4



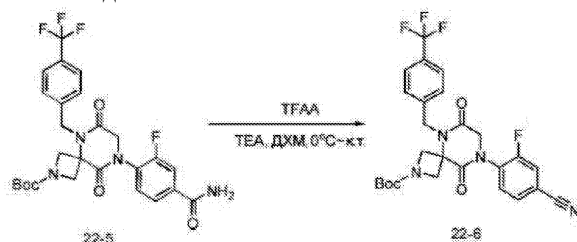
К 1-трет-бутил-3-этил-3-(2-бром-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетидамидо)азетидин-1,3-дикарбоксилату (42 г, 80,3 ммоль, 1 экв.) в круглодонной колбе прибавляли NH_3 в MeOH (7 М, 300 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и разбавляли EtOAc (300 мл). Твердое вещество собирали и сушили с получением 29 г (87%) трет-бутил-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 358 (M+H-56).

4. Синтез промежуточного соединения 22-5



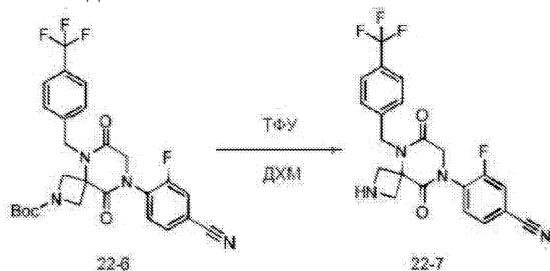
К раствору трет-бутил-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (33 г, 79,8 ммоль, 1 экв.) в ACN (330 мл) при комн. темп. прибавляли 3,4-дифторбензонитрил (16,6 г, 119,3 ммоль, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (52 г, 159,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 дней, охлаждали до комн. темп. и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя EA/MeOH (7:3) в качестве элюента и снова обращенно-фазовой хроматографией с использованием ACN/воды (градиент от 35-45% в течение 20 мин) с получением 20 г (45%) трет-бутил-8-(4-карбамоил-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 495 (M+H-56).

5. Синтез промежуточного соединения 22-6



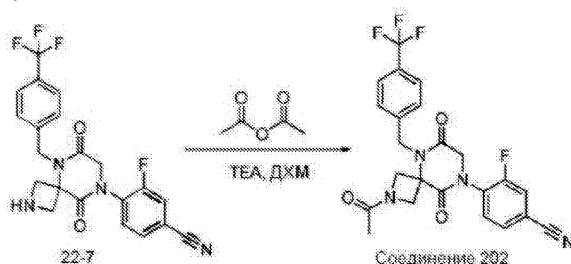
К раствору трет-бутил-8-(4-карбамоил-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (20 г, 36,3 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (200 мл), охлажденному при 0°C, прибавляли TEA (11 г, 108,7 ммоль, 3,0 экв.) и ТФУА (15 г, 71,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, погасили водой (200 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на силикагеле, используя PE/EtOAc (1:2) в качестве элюента, с получением 13 г (68%) трет-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 477 (M+H-56).

6. Синтез промежуточного соединения 22-7



К раствору трет-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (13 г, 24,4 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (120 мл) прибавляли ТФУ (30 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 10 г (98%) 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила в виде соли ТФУ. НРМС (ЭС) m/z 433 (M+H).

7. Синтез соединения 202

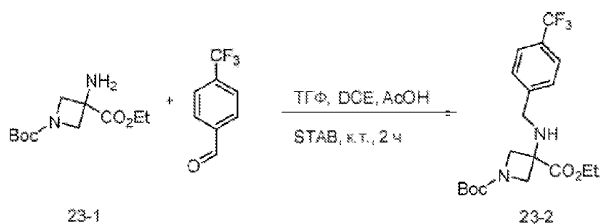


К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (10 г, 23,1 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) при комн. темп. прибавляли ацетилацетат (3,5 г, 34,3 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (7 г, 69,2 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, погасили водой (100 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой хроматографией с использованием АСН/воды (10 М NH_4HCO_3 , градиент от 35-45% в течение 20 мин) с получением 7,8 г (70%) 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 475 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4 , ч./млн) δ 7,83-7,77 (м, 1H), 7,77-7,67 (м, 4H), 7,57 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,75-4,68 (м, 1H), 4,60-4,55 (м, 2H), 4,55-4,47 (м, 2H), 4,25 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 1,87 (с, 3H).

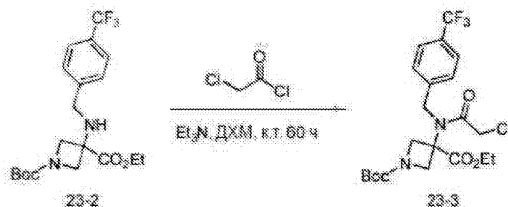
Пример 23. Синтез соединения 169.

1. Синтез промежуточного соединения 23-2



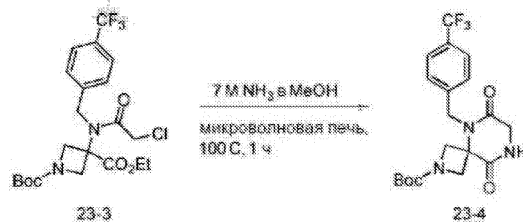
К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (6,0 г, 24,6 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (30 мл) и DCE (10 мл) прибавляли 4-трифторметилбензальдегид (6,4 г, 36,8 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин. К данной смеси прибавляли СТАВ (26,0 г, 123 ммоль, 5,0 экв.) и АсОН (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, выпаривали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (60 мл) и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (60 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексаны (градиент от 0-100%), с получением 9,4 г (95%) 1-(трет-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 347,1 (M+H- ^tBu).

2. Синтез промежуточного соединения 23-3



К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (5,0 г, 12,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) при 0°C прибавляли TEA (8,7 мл, 62,1 ммоль, 5,0 экв.) и хлорацетилхлорид (4,0 мл, 49,7 ммоль, 4,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 60 ч перед тем, как выливали в насыщенный водный NH_4Cl (200 мл). Слои разделяли, и водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)азетидин-1,3-дикарбоксилата. Продукт непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

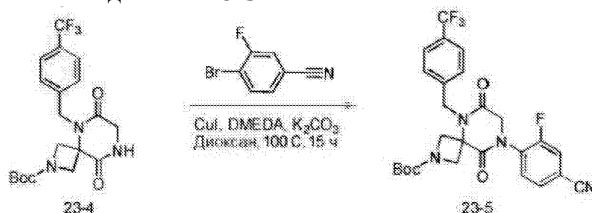
3. Синтез промежуточного соединения 23-4



К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидазо)-1,3-дикарбоксилата (5,75 г, 12,4 ммоль) в микроволновом сосуде прибавляли 7 М NH_3 в MeOH (7 Н, 30 мл). Смесь герметично закрывали, нагревали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc /гексаны 9 (градиент от 0-100%) и MeOH /ДХМ (изократическая при 20%) в качестве элюента с получением 3,6 г (70% за 2 стадии) трет-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 358,1 ($\text{M}+\text{H}^+\text{Bu}$).

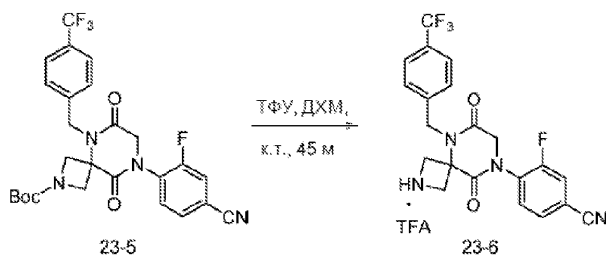
^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,68 (д, $J=7,7$ Гц, 2Н), 7,50 (д, $J=7,9$ Гц, 2Н), 5,06 (с, 2Н), 4,41 (д, $J=9,7$ Гц, 2Н), 4,19-3,93 (м, 4Н), 1,44 (с, 9Н). Промежуточное соединение 23-4 имеет структуру, аналогичную промежуточному соединению 22-4. В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение 23-4 получают в соответствии со стадиями 1-3 в Примере 22. В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение 22-4 получают в соответствии со стадиями 1-3 в Примере 23.

4. Синтез промежуточного соединения 23-5



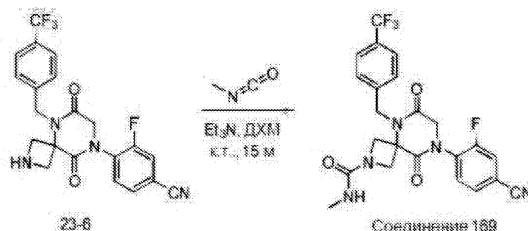
К смеси иодида меди (12 мг, 0,06 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (67 мг, 0,48 ммоль, 4 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (36 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.) и трет-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в сосуд (3,0 мл) прибавляли диоксан (1 мл) и $\text{N,N}'$ -диметилендиамин (7 мкл, 0,06 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали в сосуде, нагревали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без очистки.

5. Синтез промежуточного соединения 23-6



К раствору трет-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (64 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 45 мин, а затем концентрировали с получением 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила в виде стеклообразного твердого вещества. Продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

6. Синтез соединения 169



К раствору 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (52 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (2 мл) последовательно прибавляли TEA (0,5 мл) и мети-

лизоцианат (15 мг, 0,26 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 15,6 мг (выход 27% за 3 стадии) 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 490,2 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц, ч./млн) δ 7,82-7,77 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 4H), 7,57 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,48 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,17 (д, J=9,5 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H).

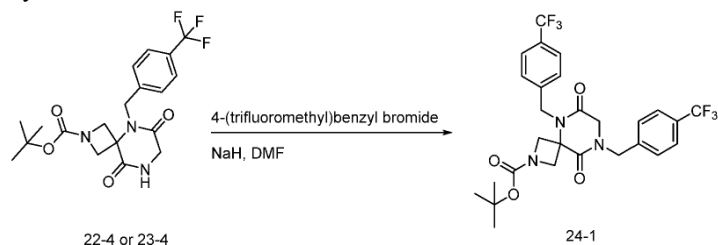
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 169:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
145	M+H=477,2
146	M+H=472,1
147	M+H=473,1
148	M+H=505,1
149	M+H=465,2
150	M+H=481,1
151	M+H=515,1
152	M+H=483,2
153	M+H=461,1
154	M+H=478,2
155	M+H=499,1
156	M+H=482,1
157	M+H=497,1
158	M+H=487,2
159	M+H=513,1
160	M+H=531,1
161	M+H=487,2
162	M+H=490,1
163	M+H=481,1
164	M+H=438,1
165	M+H=565,2
186	M+H=457,1
187	M+H=471,2
188	M+H=473,1
189	M+H=488,1
190	M+H=443,1
191	M+H=479,2
193	M+H=497,2
194	M+H=459,2
195	M+H=506,1

196	Нет массового сигнала
197	M+H=475,1
198	M+H=476,1
199	M+H=516,2
200	Нет массового продукта
201	M+H=504,2
166	M+H=495,1
167	M+H=486,2
168	M+H=499,1
170	M+H=495,1
171	M+H=531,1
203	M+H=501,1
204	M+H=476,1
172	M+H=551,2
173	M+H=530,2
174	M+H=503,1
175	M+H=441,1
176	M+H=425,1
177	M+H=515,1
178	M+H=529,2
179	M+H=461,1
180	M+H=515,1
181	M+H=555,1
182	M+H=451,1
566	M+H=487
593	M+H=521

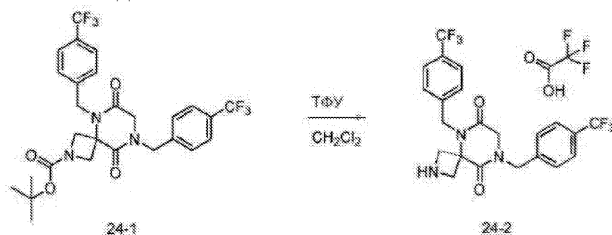
Пример 24. Синтез соединения 335.

1. Синтез промежуточного соединения 24-1



К смеси трет-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(трифторметил)бензилбромида (32 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (1 мл) прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 5 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, погасили водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетата в гексанах, градиент в течение 11 мин) с получением 33 мг (48%) трет-бутил-6,9-диоксо-5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 516 (M+H-трет-бутил).

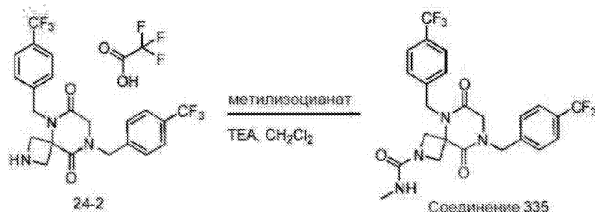
2. Синтез промежуточного соединения 24-2



К смеси трет-бутил-6,9-диоксо-5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (33 мг, 0,058 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли ТФУ (0,10 мл, 1,3 ммоль, 22 экв.)

при комн. темп. Смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч, концентрировали и сушили вакуумным насосом с получением 34 мг (100%) 5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона 2,2,2-трифторацетата в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 472 (M+H).

3. Синтез соединения 335

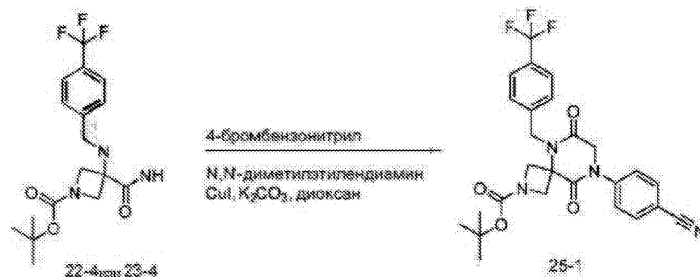


К раствору 5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона 2,2,2-трифторацетата (34 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) охлаждали до 0°C прибавляли TEA (32 мкл, 0,23 ммоль, 4,0 экв.) и метилизоцианат (5 мг, 0,087 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21.2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 21 мг (69%) N-метил-6,9-диоксо-5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 529 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,73-7,69 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,60-7,56 (м, 2H), 7,52-7,47 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,48-4,43 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,12-4,05 (м, 2H), 2,70 (с, 3H).

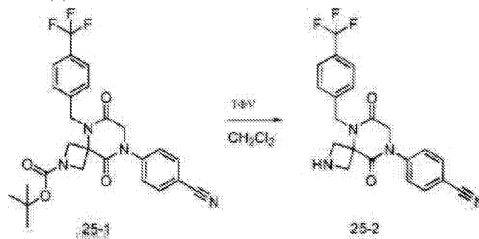
Пример 25. Синтез соединения 192.

1. Синтез промежуточного соединения 25-1



К смеси трет-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (0,871 г, 2,11 ммоль, 1,0 экв.), 4-бромбензонитрила (0,575 г, 3,16 ммоль, 1,5 экв.), иодида меди(I) (0,201 г, 1,05 ммоль, 0,50 экв.) и карбоната калия (0,873 г, 6,32 ммоль, 3,0 экв.), суспензированной в безводном 1,4-диоксане, прибавляли N,N'-диметилендиамин (0,11 мл, 1,0 ммоль, 0,50 экв.). Смесь продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексаны (градиент от 0-100%), с получением 0,968 г (89%) трет-бутил-8-(4-цианофенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белой пены. НРМС (ЭС) m/z 459 (M+H-трет-бутил).

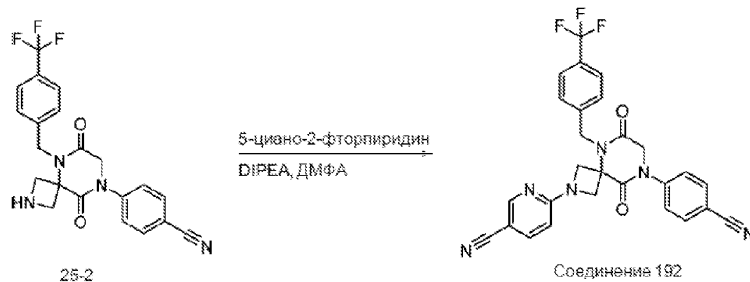
2. Синтез промежуточного соединения 25-2



К раствору трет-бутил-8-(4-цианофенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (0,968 г, 1,88 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (14 мл) прибавляли ТФУ (1,4 мл, 19 ммоль, 10 экв.). Смесь нагревали при 40°C в течение 3 ч, концентрировали, разбавляли насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 0,751 г (96%) 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрила в виде белой пены. НРМС (ЭС) m/z 415 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,70-7,66 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,38-7,34 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,31-4,24 (м, 2H), 3,74-3,66 (м, 2H).

3. Синтез соединения 192

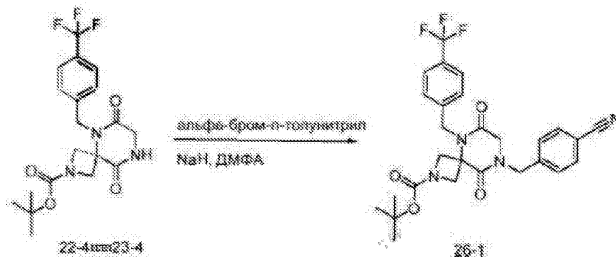


К смеси 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрила (67 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) и 5-циано-2-фторпиридина (0,024 г, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (1 мл) прибавляли DIEA (0,042 мл, 0,24 ммоль, 1,5 экв.). Смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп. и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 40 мг (48%) 6-(8-(4-цианопенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 517 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,38 (дд, $J=2,2$, 0,8 Гц, 1H), 7,89-7,83 (м, 2H), 7,77 (дд, $J=8,8$, 2,2 Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,60-7,55 (м, 2H), 6,49 (дд, $J=8,8$, 0,8 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,71-4,66 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,43-4,38 (м, 2H).

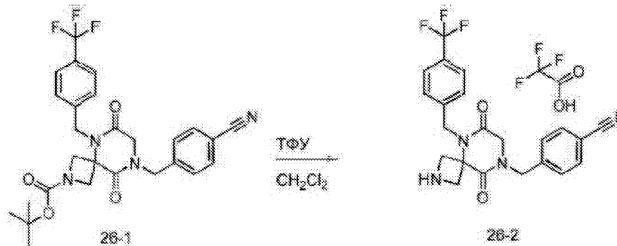
Пример 26. Синтез соединения 336.

1. Синтез промежуточного соединения 26-1



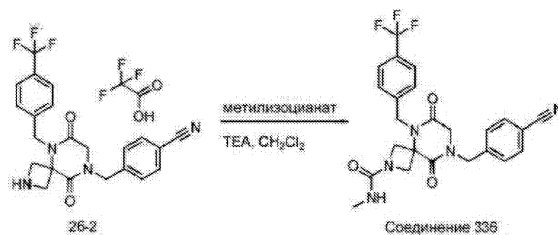
К смеси трет-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (0,050 г, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(бромметил)бензонитрила (25 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (1 мл) при 0°C прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 5 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C, а затем добавляли 60% гидрида натрия в минеральном масле (0,005 г, 0,13 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, погасили водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% этилацетата в гексанах, градиент в течение 11 мин) с получением 55 мг (87%) трет-бутил-8-(4-цианобензил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 473 (M+H-трет-бутил).

2. Синтез промежуточного соединения 26-2



К смеси трет-бутил-8-(4-цианобензил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (55 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли ТФУ (0,10 мл, 1,3 ммоль, 12 экв.) при комн. темп. Смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч, концентрировали и сушили вакуумным насосом с получением 57 мг (100%) 4-((6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)метил)бензонитрила 2,2,2-трифторацетата в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 429 (M+H).

3. Синтез соединения 336

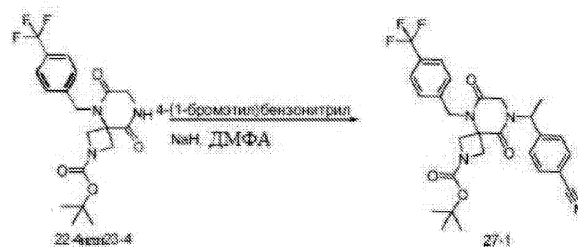


К раствору 4-((6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)метил)бензонитрила 2,2,2-трифторацетата (57 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) охлаждали до 0°C прибавляли ТЕА (59 мкл, 0,42 ммоль, 4,0 экв.) и метилизоцианат (9 мг, 0,087 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phe-пепепех, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, 10-80% ацетонитрила в воде оба с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 32 мг (62%) 8-(4-цианобензил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 486 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,89-7,84 (м, 2H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 4H), 6,43-6,38 (м, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,28-4,20 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,91-3,83 (м, 2H), 2,54-2,47 (м, 3H).

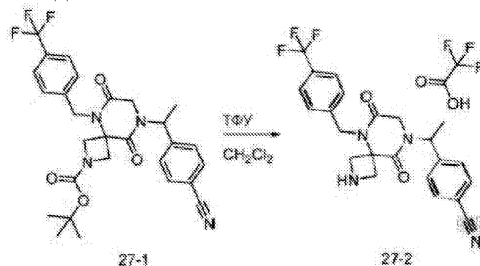
Пример 27. Синтез соединения 338.

1. Синтез промежуточного соединения 27-1



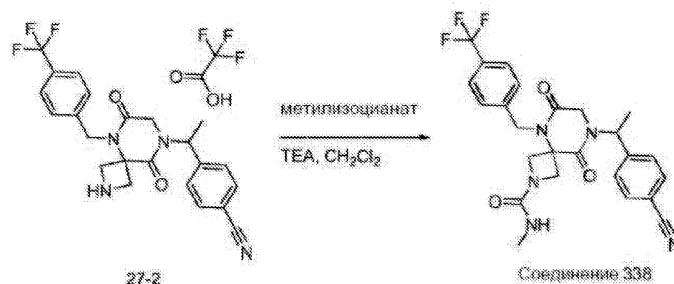
К раствору трет-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата и 4-(1-бромэтил)бензонитрила (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) при 0°C прибавляли NaH (5 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 0,13 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, погасили добавлением воды (1 мл) по каплям и экстрагировали ЕА трижды. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали силикагелем, используя градиент от 0-100% EtOAc/гексанов с получением 58 мг (88%) трет-бутил-8-(1-(4-цианофенил)этил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 487 (M+H-трет-бутил).

2. Синтез промежуточного соединения 27-2



К раствору трет-бутил-8-(1-(4-цианофенил)этил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (58 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли трифторуксусную кислоту (0,082 мл, 1,1 ммоль, 10 экв.). Смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 59 мг (100%) 4-(1-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)этил)бензонитрила 2,2,2-трифторацетата в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 443 (M+H).

3. Синтез соединения 338

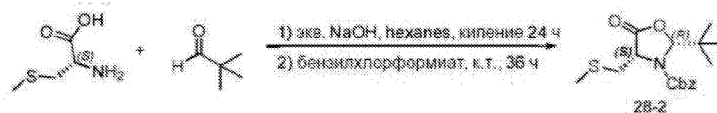


К раствору 4-(1-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)этил)бензонитрил 2,2,2-трифторацетата (59 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (1 мл) при 0°C прибавляли TEA (59 мкл, 0,42 ммоль, 4,0 экв.) и метилизоцианат (9 мг, 0,16 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 34 мг (63%) 8-(1-(4-цианофенил)этил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида в виде прозрачного красного масла. НРМС (ЭС) m/z 500 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,81-7,76 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,63-7,58 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 2H), 5,95 (к, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,46-4,40 (м, 2H), 4,21-4,13 (м, 1H), 4,11-4,03 (м, 2H), 3,74-3,65 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,67 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 28. Синтез соединения 216.

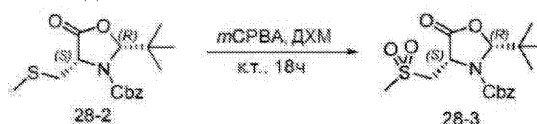
1. Синтез промежуточного соединения 28-2



Данная стадия соответствует методу, опубликованному в Aust. J. Chem., 1993, 46, 73-93 и Org. Biomol. Chem., 2010, 8, 5120-5125. (S)-S-метилцистеин (5,61 г, 41,5 ммоль) обрабатывали раствором NaOH (1,7 г, 41,5 ммоль, 1 экв.) в воде (25 мл) и через 5 мин полученный гомогенный раствор выпаривали досуха при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. К данной смеси прибавляли раствор пивальдегида (5,35 г, 62,2 ммоль, 1,5 экв.) в гексанах (75 мл). Полученную суспензию нагревали до кипения при перемешивании в течение 24 ч с ловушкой Дина-Старка для удаления воды. Кипячение с обратным холодильником периодически прерывали, чтобы соскрести твердый материал со стенок колбы для облегчения перемешивания. После кипячения с обратным холодильником в течение 24 ч реакционную смесь выпаривали досуха с получением белого твердого вещества. К белому твердому веществу, суспендированному в ДХМ (75 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, прибавляли бензилхлорформат (8,88 мл, 62,2 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 36 ч, погасили насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл), перемешивали в течение 3 ч, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (1/9) в качестве элюентов, с получением 3,0 г (21%) бензил-(2R,4S)-2-(трет-бутил)-4-((метилтио)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (визуализировали йодом) в качестве вязкого бесцветного масла, НРМС (ХИАД) m/z 338,2 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,35-7,28 (м, 5H), 5,48 (с, 1H), 5,12 (д, $J=1,7$ Гц, 2H), 4,43 (дд, $J=7,9$, 5,7 Гц, 1H), 2,93 (дд, $J=14,0$, 8,0 Гц, 1H), 2,79 (дд, $J=14,0$, 5,7 Гц, 1H), 2,03 (с, 3H), 0,89 (с, 9H).

2. Синтез промежуточного соединения 28-3



К раствору бензил-(2R,4S)-2-(трет-бутил)-4-((метилтио)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (2,95 г, 8,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) прибавляли м-ХПБК (3,77 г, 21,8 ммоль, 2,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч и погасили насыщенным водным NaHCO_3 (150 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/Нех (1/3), в качестве элюента с получением 3,1 г (95%) бензил-(2R,4S)-2-(трет-бутил)-4-((метилсульфонил)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД) m/z 370,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,46-7,37 (м, 5H), 5,65 (с, 1H), 5,34-5,20 (м, 2H), 5,01 (дд, $J=8,0$, 3,7 Гц, 1H), 3,60 (дд, $J=15,1$, 8,0 Гц, 1H), 3,49-3,36 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 0,97 (с, 9H).

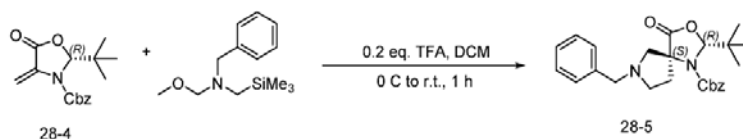
3. Синтез промежуточного соединения 28-4



В данной стадии следовали методу, опубликованному в *Org. Biomol. Chem.*, 2010, 8, 5120-5125. К раствору бензил-(2R,4S)-2-(трет-бутил)-4-((метилсульфонил)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (3,05 г, 8,3 ммоль) в ДХМ (50 мл) охлаждали до 0°C ледяной баней по каплям прибавляли DBU (1,36 мл, 9,1 ммоль, 1,1 экв.). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, разбавляли водой (50 мл), и слои разделяли. Органическую фазу дважды промывали дополнительной порцией воды (50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали через короткую пробку из силикагеля с использованием ЕА/Нex (1/2) в качестве элюентов с получением 2,3 г (94%) бензил-(R)-2-(трет-бутил)-4-метил-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата в виде бесцветного масла. НРМС (ХИАД) m/z 290,0 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,46-7,37 (м, 5H), 5,79-5,58 (м, 3H), 5,28 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 0,96 (с, 9H).

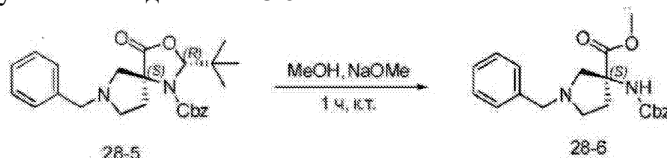
4. Синтез промежуточного соединения 28-5



В данной стадии следовали методу, опубликованному в *Tetrahedron Letters*, Vol. 33, No. 45, pp. 6755-6758, 1992 и *Synthetic Communications*, 25(9), 1295-1302 (1995). К раствору бензил-(R)-2-(трет-бутил)-4-метил-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (1,49 г, 5,1 ммоль) в ДХМ (25 мл) прибавляли N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламин (3,95 мл, 15,4 ммоль, 3 экв.). К полученному раствору, охлажденному до 0°C на ледяной бане, по каплям прибавляли ТФУ (0,079 мл, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, и ледяную баню удаляли. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, разбавляли ДХМ (40 мл), промывали насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (1/4) в качестве элюентов, с получением 2,2 г (96%) бензил-(2R,5S)-7-бензил-2-(трет-бутил)-4-оксо-3-окса-1,7-дизаспиро[4.4]нонан-1-карбоксилата (2,20 г, 4,9 ммоль, выход 96%) в виде бесцветного вязкого масла. НРМС (ХИАД) m/z 423,3 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,45-7,32 (м, 5H), 7,28-7,17 (м, 5H), 5,58 (с, 1H), 5,16 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,01-2,58 (м, 4H), 2,22 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 0,83 (с, 9H).

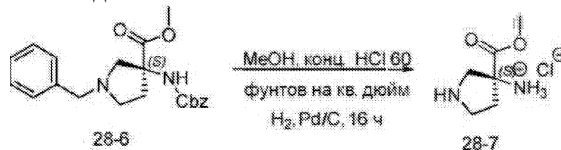
5. Синтез промежуточного соединения 28-6



К раствору бензил-(2R,5S)-7-бензил-2-(трет-бутил)-4-оксо-3-окса-1,7-дизаспиро[4.4]нонан-1-карбоксилата (2,18 г, 5,2 ммоль) в MeOH (30 мл) прибавляли NaOMe (2,8 мл 25% в MeOH) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и разбавляли EtOAc (200 мл), насыщенным NH_4Cl (100 мл) и водой (100 мл). Слои разделили, и водную фазу экстрагировали помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (1/1) в качестве элюентов, с получением 1,8 г (94%) метил-(S)-1-бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)пирролидин-3-карбоксилата в виде бесцветного липкого твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 369,2 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,37-7,18 (м, 10H), 5,04 (с, 2H), 3,73-3,43 (м, 5H), 3,12 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,89 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 2,84-2,74 (м, 1H), 2,61 (дт, $J=9,3$, 7,1 Гц, 1H), 2,40 (ддд, $J=13,2$, 7,4, 5,6 Гц, 1H), 2,05 (дт, $J=13,6$, 7,0 Гц, 1H).

6. Синтез промежуточного соединения 28-7

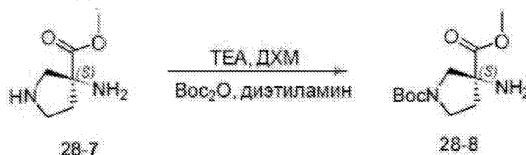


К раствору метил-(S)-1-бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (1,78 г, 4,8 ммоль) в MeOH (25 мл) прибавляли концентрированную HCl (0,150 мл) и палладий (5% на угле,

300 мг). Полученную смесь продували водородом в течение 30 мин, а затем перемешивали при комн. темп. в атмосфере водорода (1 атм) в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 691 мг (61%) метил-(S)-3-аминопирролидин-3-карбоксилата дигидрогенхлорида в виде липкой соли. НРМС (ХИАД) m/z 145,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 3,73 (с, 3H), 3,42-3,31 (м, 2H), 3,28-3,20 (м, 1H), 3,03 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,29 (дт, $J=13,3, 8,5$ Гц, 1H), 1,92 (тд, $J=8,0, 3,9$ Гц, 1H).

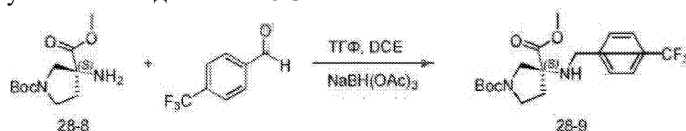
7. Синтез промежуточного соединения 28-8



К раствору метил-(S)-3-аминопирролидин-3-карбоксилата дигидрогенхлорида (631 мг, 2,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) прибавляли TEA (3,1 мл, 22,0 ммоль, 7,6 экв.) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (960 мг, 4,4 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (5 мл). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин, погасили диэтиламиноом (0,453 мл, 4,4 ммоль, 1,5 экв.), перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин, промывали насыщенным водным NaHCO_3 (25 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НХ (градиент от 0-100%) с получением 656 мг (61%) 1-(трет-бутил)-3-метил-(S)-3-аминопирролидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ХИАД) m/z 189,1 (M+H)- C_4H_9 .

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 3,77 (с, 3H), 3,72 (дт, $J=11,2, 4,4$ Гц, 1H), 3,53 (дк, $J=8,4, 4,6, 3,7$ Гц, 2H), 3,32-3,31 (м, 1H), 2,33 (дк, $J=12,8, 8,2$ Гц, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

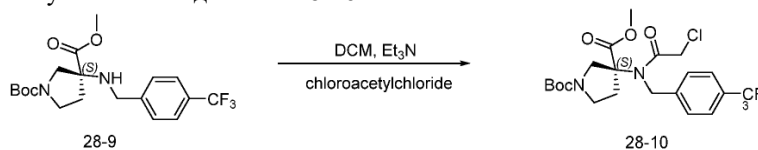
8. Синтез промежуточного соединения 28-9



К смеси 1-(трет-бутил)-3-метил (S)-3-аминопирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,20 г, 4,91 ммоль) и п-трифторметилбенальдегида (1,71 г, 9,8 ммоль, 2,0 экв.) в смеси ТГФ (30 мл) и DCE (10 мл) прибавляли НОАс (1 мл). К полученной смеси перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин прибавляли СТАВ (5,21 г, 24,56 ммоль, 5,0 экв.). Смесь продолжали перемешивать при комн. темп. в течение 48 ч, выпаривали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (150 мл) и насыщенным NaHCO_3 (60 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/Нх (1/4) в качестве элюентов с получением 1,2 г (62%) 1-(трет-бутил)-3-метил-(S)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ХИАД) m/z 403,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,61 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,90-3,79 (м, 1H), 3,79-3,65 (м, 5H), 3,55 (кд, $J=8,3, 7,9, 4,2$ Гц, 1H), 3,50-3,40 (м, 2H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,09 (дт, $J=12,0, 7,5, 3,7$ Гц, 1H), 1,46 (д, $J=20,4$ Гц, 9H).

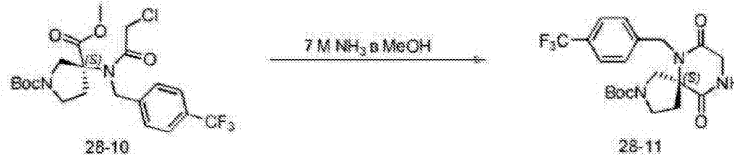
9. Синтез промежуточного соединения 28-10



К смеси 1-(трет-бутил)-3-метил-(S)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,20 г, 2,98 ммоль) и ТЕА (6,24 мл, 44,73 ммоль, 15,0 экв.) в ДХМ (50 мл), охлажденной до 0°C , прибавляли хлорацетилхлорид (3,37 г, 29,82 ммоль, 10,0 экв.) по каплям, используя шприц. По завершении добавления ледяную баню убирали. Полученную коричневую суспензию перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч разбавляли ДХМ (75 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO_3 (75 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/Нх (4/6) в качестве элюентов с получением 0,92 г (64%) 1-(трет-бутил)-3-метил-(S)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)пирролидин-1,3-дикарбоксилатов. НРМС (ХИАД) m/z 373,2 (M+H с потерей Boc).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,75 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,63 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 5,02 (д, $J=19,3$ Гц, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,34-4,16 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,53-3,42 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 2,46-2,21 (м, 2H), 1,46 (д, $J=4,3$ Гц, 9H).

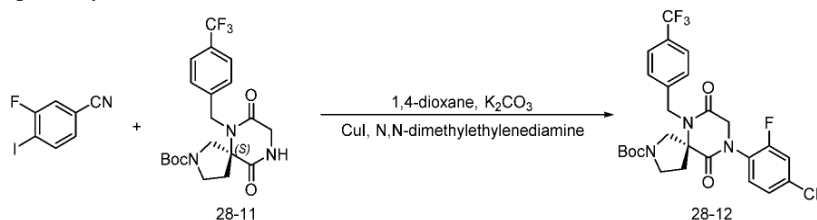
10. Синтез промежуточного соединения 28-11



К 1-(трет-бутил)-3-метил-(S)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,90 г, 1,88 ммоль) прибавляли NH_3 в MeOH (7 М, 25 мл). Смесь герметично закрывали, нагревали при 80°C в течение 1,5 ч, охлаждали до комн. темп., выпаривали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (100 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/Hex (градиент от 0-100% и 100%) в качестве элюентов, с получением 0,72 г (89%) трет-бутил-(S)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата. НРМС (ХИАД) m/z 372,1 (M+H) ($-\text{C}_4\text{H}_9$).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,66 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,01 (дд, $J=33,8$, 17,0 Гц, 1H), 4,69 (дд, $J=37,6$, 17,1 Гц, 1H), 4,18 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,95-3,84 (м, 1H), 3,61-3,46 (м, 3H), 2,49-2,33 (м, 2H), 1,42 (д, $J=24,0$ Гц, 9H).

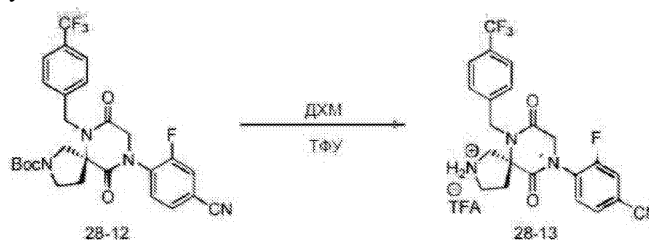
11. Синтез промежуточного соединения 28-12



К смеси трет-бутил-(S)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (280 мг, 0,63 ммоль), CuI (60 мг, 0,32 ммоль, 0,5 экв.), K_2CO_3 (349 мг, 2,53 ммоль, 4,0 экв.) и арилиодид (234 мг, 0,95 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) прибавляли N,N-диметилендиамин (0,034 мл, 0,32 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали при 115°C в атмосфере N_2 в течение 18 ч в герметично закрытом сосуде, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, промывали дополнительной порцией диоксана (15 мл) и ДХМ (30 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/Hex (1/1) в качестве элюентов с получением 187 мг (54%) трет-бутил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата. НРМС (ХИАД) m/z 491,1 (M+H) ($-\text{C}_4\text{H}_9$).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,82-7,64 (м, 5H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,15-5,02 (м, 1H), 4,81-4,57 (м, 3H), 4,00 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,66 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 3,62-3,47 (м, 2H), 2,59-2,48 (м, 2H), 1,43 (д, $J=15,3$ Гц, 9H).

12. Синтез промежуточного соединения 28-13



К раствору трет-бутил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (186 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали при пониженном давлении с получением 189 мг (99%) (S)-4-(7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрила в виде соли ТФУ. НРМС (ХИАД) m/z 447,1 (M+H).

13. Синтез соединения 216



К смеси (S)-4-(7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-

фторбензонитрила (30 мг соль ТФУ, 0,054 ммоль) и DIEA (0,047 мл, 0,27 ммоль, 5,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) прибавляли метилхлорформиат (0,012 мл, 0,16 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин, выпаривали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10-100% ACN/воды (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) с получением 21 мг (78%) метил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (21 мг, 0,042 ммоль, выход 78%, соединение 216) в виде белого аморфного твердого вещества. НРМС (ХИАД) m/z 505 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,84-7,65 (м, 5H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,05 (дт, $J=9,5, 5,2$ Гц, 1H), 4,87-4,73 (м, 1H), 4,73-4,56 (м, 2H), 4,05 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,76-3,48 (м, 6H), 2,64-2,45 (м, 2H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 216:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
183	M+H=486,1
184	M+H=487,2
185	M+H=452,1
205	M+H=455,1
206	M+H=455,1
207	M+H-Вос=413,1
208	M+H-Вос=447,1
209	M+H=489,2
210	M+H=497,2
211	M+H=471,1
212	M+H=495,2
213	M+H=481,2
214	M+H=469,1
215	M+H=531,2
217	M+H=529,2
218	M+H=503,2
219	M+H=515,2
220	M+H=441,1
221	M+H=483,2
222	M+H=475,1
223	M+H=517,2
224	M+H=478,1
225	M+H=443,2

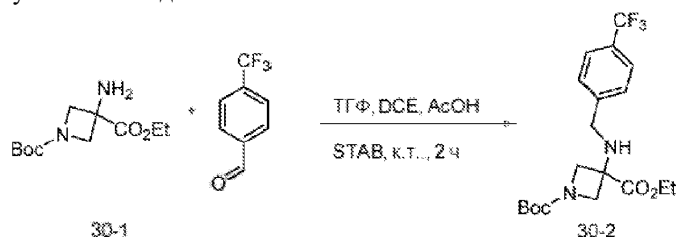
Пример 29. Синтез соединения 211



Использовали метод, аналогичный примеру 28, за исключением того, что *p*-хлорбензальдегид использовали на стадии 8 вместо *p*-CF₃ бензальдегида.

Пример 30. Синтез соединения 320.

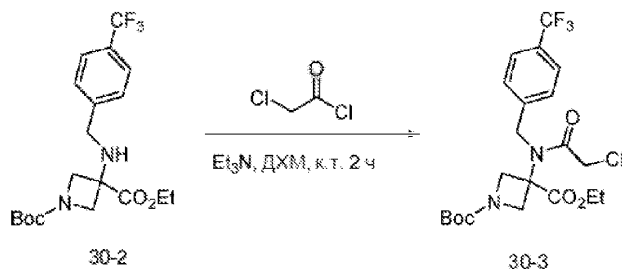
1. Синтез промежуточного соединения 30-2



К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-аминоспиро[4.5]декан-1,3-дикарбоксилата (5,0 г, 20,5 ммоль, 1,0 экв.) в

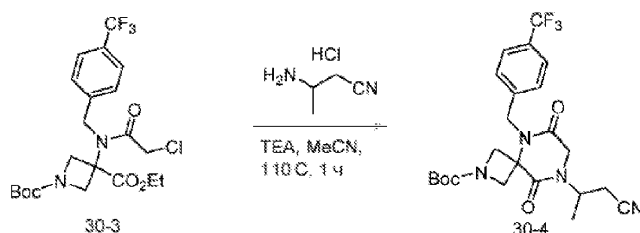
смеси ТГФ (50 мл) и DCE (10 мл) прибавляли 4-трифторметилбензальдегид (5,3 г, 30,7 ммоль, 1,5 экв.). К данной смеси перемешивали в течение 15 мин прибавляли СТАВ (13,0 г, 61,4 ммоль, 3,0 экв.) и АсОН (5 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, выпаривали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (60 мл) и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (60 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0-100% EtOAc/гексаны) с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) m/z 347,15 ($M+H^+Bu$).

2. Синтез промежуточного соединения 30-3



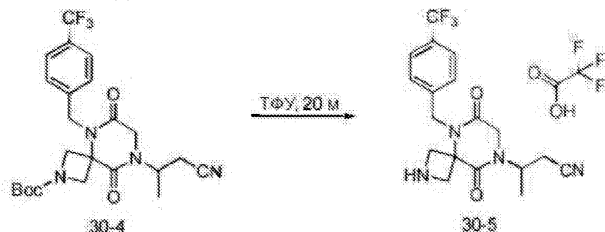
К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (20,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) при 0°C прибавляли ТЕА (14,3 мл, 102 ммоль, 5,0 экв.) и хлорацетилхлорид (3,3 мл, 40,9 ммоль, 2,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч перед тем, как выливали в насыщенный водный NH_4Cl (200 мл). Слои были разделяли, и водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0-100% EtOAc/гексаны) с получением 8,2 г (84% за 2 стадии) 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)азетидин-1,3-дикарбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 479,15 ($M+H$).

3. Синтез промежуточного соединения 30-4



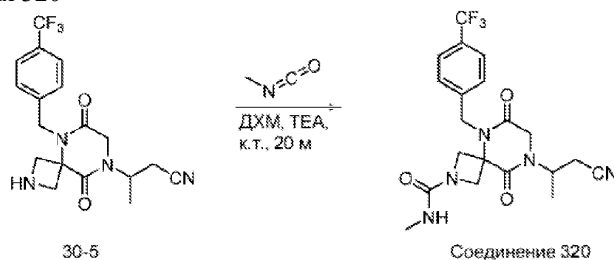
К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)азетидин-1,3-дикарбоксилата (0,20 г, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в АСН (2 мл) в микроволновом сосуде прибавляли 3-аминобутаннитрила гидрохлорид (76 мг, 0,63 ммоль, 1,5 экв.) и ТЕА (175 мкл, 1,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 110°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Смесь, содержащую трет-бутил-8-(1-цианопропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат, использовали непосредственно на следующей стадии. НРМС (ЭС) m/z 481,1 ($M+H$).

4. Синтез промежуточного соединения 30-5



К данной смеси, содержащей трет-бутил-8-(1-цианопропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (202 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ, прибавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 мин и концентрировали с получением 3-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бутаннитрила 2,2,2-трифторацетата. НРМС (ЭС) m/z 381,1 ($M+H$).

5. Синтез соединения 320



К раствору 3-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бутаннитрила 2,2,2-трифторацетата (160 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТЕА (0,5 мл) и метилизоцианат (200 мг, 3,5 ммоль, 8,3 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 мин, выпаривали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 6,8 мг (4% за 3 стадии) 8-(1-цианопропан-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида. НРМС (ЭС) m/z 438,1 (M+H).

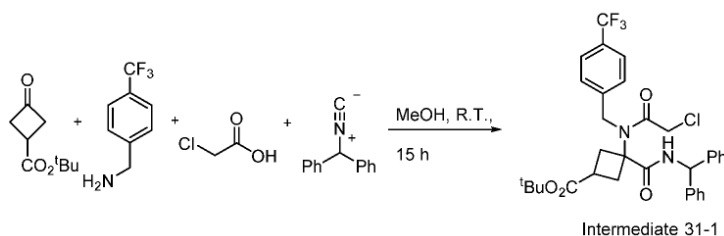
^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,22-5,01 (м, 2H), 4,87-4,75 (м, 1H), 4,44 (дд, $J=17,3$, 9,3 Гц, 2H), 4,18 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,07 (дд, $J=9,3$, 0,6 Гц, 2H), 2,98 (дд, $J=17,1$, 8,6 Гц, 1H), 2,86 (дд, $J=17,1$, 6,1 Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,40 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 320:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
518A	M+H=464,2
516A	M+H=452,2
323	M+H=466,2
324	M+H=488,2
520A	M+H=463,2
326	M+H=452,2

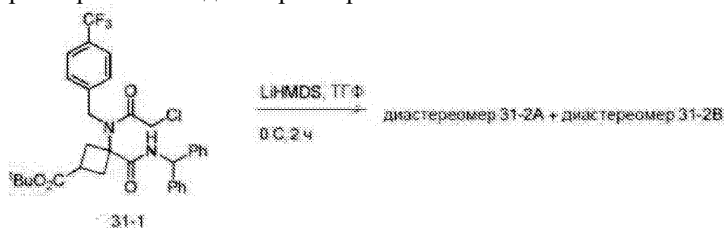
Пример 31. Синтез соединения 429В.

1. Синтез промежуточного соединения 31-1



К смеси 4-трифторметилбензиламина (1,8 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилата (1,8 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) прибавляли (изоцианометил)дибензол (2,1 г, 10,9 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную кислоту (1,0 г, 10,4 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле EA/HE (градиент от 0-100%) с получением 4,5 г (70%) трет-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 1-1). НРМС (ЭС) m/z 615,2 (M+H).

2. Синтез диастереомера 31-2А и диастереомера 31-2В



К раствору трет-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-циклобутан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 31-1) (4,5 г, 7,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, прибавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 8,8 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, погасили MeOH (5 мл), концентрировали на SiO_2 (20 г) и очищали хроматографией на силикагеле, используя EA/HE (градиент от 0-100%) с получением соответствующих диастереомеров. Диастереомер 31-2А (1,8 г, 42%), диастереомер 31-2В (1,8 г,

42%).

Характеристика диастереомера 31-2А: НРМС (ЭС) m/z 579,2 (M+H).

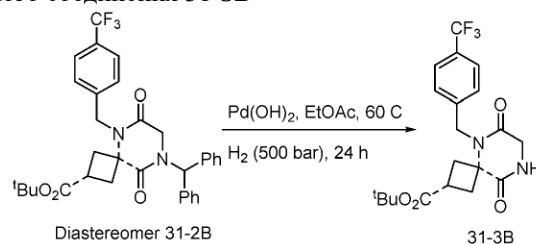
^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,60-7,48 (м, 2H), 7,35-7,24 (м, 8H), 7,17-7,06 (м, 4H), 6,89 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,88-2,76 (м, 1H), 2,68-2,46 (м, 4H), 1,29 (с, 9H).

Характеристика диастереомера 31-2В: НРМС (ЭС) m/z 579,2 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,49 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,34-7,25 (м, 6H), 7,21 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,13-7,07 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,01-2,79 (м, 3H), 2,59-2,40 (м, 2H), 1,32 (с, 9H).

Диастереомер 31-2В использовали в последующих примерах. Конечные соединения, полученные из диастереомера 31-2А, выделяли с использованием диастереомера 31-2А в качестве исходного материала в аналогичной последовательности.

3. Синтез промежуточного соединения 31-3В

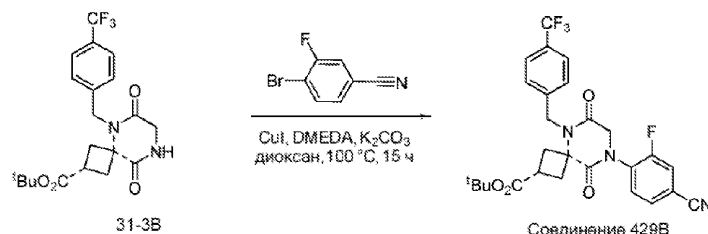


К раствору диастереомера 31-2В (1,8 г, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (20 мл) прибавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% на угле, 2 г). Смесь продували водородом в течение 10 мин, нагревали при 60°C в атмосфере водорода (изначально при 700 фунтов на кв. дюйм) в течение 24 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0-20%) с получением 1,0 г (78%) промежуточного соединения 31-3В. НРМС (ЭС) m/z 357,1 (M+H- ^tBu).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,16-3,02 (м, 1H), 3,02-2,86 (м, 2H), 2,73-2,59 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

4. Синтез 429В

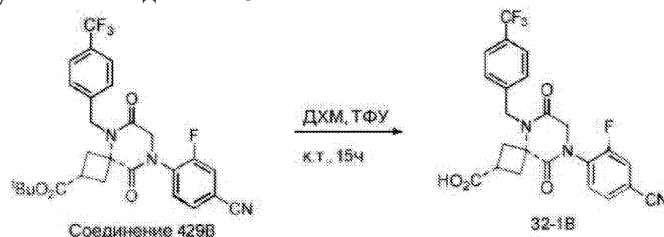


К смеси иодида меди (109 мг, 0,57 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (0,32 г, 2,3 ммоль, 2,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (0,27 г, 1,4 ммоль, 1,2 экв.) и промежуточного соединения 1-3В (0,47 г, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в сосуд прибавляли 1,4-диоксан (5 мл) и N,N'-диметилэтилендиамин (61 мкл, 0,57 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 4 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0-100%), с получением 0,40 г (66%) соединений 429В. НРМС (ЭС) m/z 476,1 (M+H- ^tBu).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,80-7,74 (м, 1H), 7,71-7,66 (м, 4H), 7,53-7,46 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,15-2,99 (м, 3H), 2,85-2,71 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

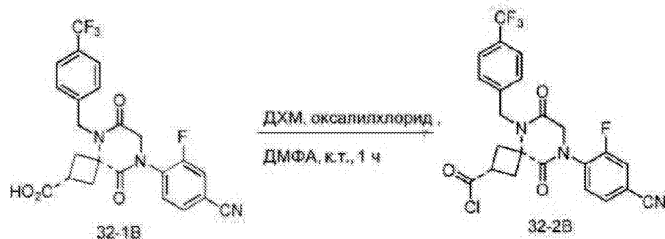
Пример 32. Синтез соединения 486В.

1. Синтез промежуточного соединения 32-1В



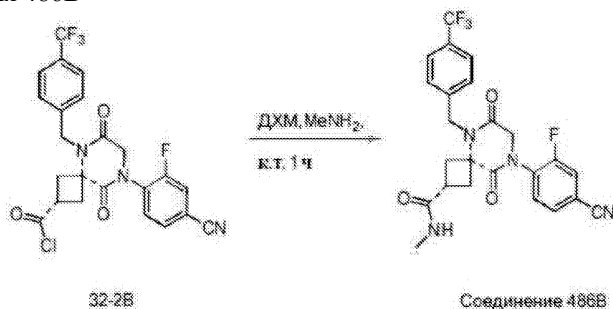
В колбу, содержащую соединение 429В (0,36 г, 0,68 ммоль, 1,0 экв.), прибавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч и концентрировали с получением промежуточного соединения 32-1В. НРМС (ЭС) m/z 474,1 (M-H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

2. Синтез промежуточного соединения 32-2В



К промежуточному соединению 32-1В (0,32 г, 0,68 ммоль, 1,0 экв.), растворенному в ДХМ (5 мл), прибавляли оксалилхлорид (0,17 г, 1,36 ммоль, 2,0 экв.) и каплю ДМФА (~50 мг). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали с получением промежуточного соединения 32-2В, которое использовали непосредственно без охарактеризования.

3. Синтез соединения 486В



К промежуточному соединению 32-2В (50 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), растворенному в ДХМ (3 мл), прибавляли метиламин (2 М в ТГФ, 2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали. Данный материал растворяли в ДМФА (2,0 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 20-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 31,4 мг (64%) соединения 486В. НРМС (ЭС) m/z 489,1 (M+H).

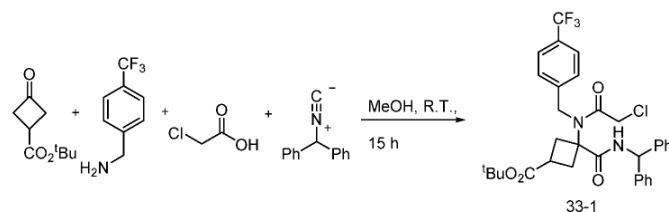
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,78-7,74 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 4H), 7,50-7,45 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,18-3,07 (м, 3H), 2,78-2,67 (м, 5H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 486В:

Диастереомер №	HPMC (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
429B	M+H= ¹ Bu=476,1	(400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,78 – 7,64 (м, 5H), 7,53 – 7,47 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 2,99 – 2,89 (м, 1H), 2,87 – 2,79 (м, 2H), 2,75 – 2,67 (м, 2H), 1,40 (с, 9H)
429A	M+H=532,2	(400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,77 – 7,72 (м, 1H), 7,70 – 7,64 (м, 4H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,12 – 3,01 (м, 3H), 2,81 – 2,71 (м, 2H), 1,40 (с, 9H)
485A	M+H=475,1	(400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,81 – 7,76 (м, 1H), 7,75 – 7,69 (м, 2H), 7,68 – 7,63 (м, 2H), 7,51 – 7,45 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,10 – 2,99 (м, 1H), 2,82 – 2,76 (м, 4H)
485B	M+H=475,1	(400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,71 – 7,64 (м, 4H), 7,51 – 7,46 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,22 – 3,08 (м, 3H), 2,79 – 2,68 (м, 2H)
486B	M+H=489,1	(400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,78 – 7,74 (м, 1H), 7,72 – 7,65 (м, 4H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,18 – 3,07 (м, 3H), 2,78 – 2,67 (м, 5H)
487A	M+H=503,2	(400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,80 – 7,76 (м, 1H), 7,76 – 7,69 (м, 2H), 7,68 – 7,63 (м, 2H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,38 – 3,27 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,88 – 2,76 (м, 4H)
486A	M+H=489,2	(400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,68 (м, 2H), 7,68 – 7,64 (м, 2H), 7,51 – 7,46 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,04 – 2,93 (м, 1H), 2,84 – 2,68 (м, 7H)
487B	M+H=503,2	(400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 4H), 7,54 – 7,48 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,29 – 3,09 (м, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,78 – 2,69 (м, 2H)
877A	M+H=485	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 9,5, 2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,67 – 2,56 (м, 4H).

Пример 33. Синтез соединения 444В.

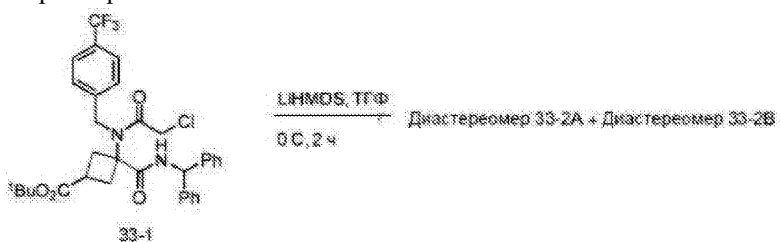
1. Синтез промежуточного соединения 33-1



К смеси 4-трифторметилбензиламина (3,2 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-3-оксциклобутан-1-карбоксилата (3,1 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) прибавляли (изоцианометилен)дипензол (3,7 г, 19,3 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную кислоту (1,8 г, 19,3 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле ЕА/НЕ (градиент от 0-100%) с получением 10,5 г (93%) трет-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (промежуточное соедине-

ние 33-1). НРМС (ЭС) m/z 615,25 (M+H).

2. Синтез диастереомера 33-2В

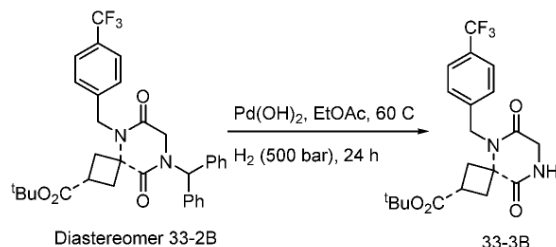


К раствору трет-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетиамидо)-циклобутан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 33-1) (10,5 г, 17,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, по каплям прибавляли LHMDs (1 М в ТГФ, 20,5 ммоль, 1,2 экв.) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и MeOH прибавляли (5 мл), концентрировали на SiO₂ (20 г) и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0-100%) с получением соответствующих диастереомеров. Диастереомер 33-2А ((отбрасывали), диастереомер 33-2В (3,0 г, 30%).

Характеристика диастереомера 33-2В: НРМС (ЭС) m/z 579,2 (M+H).

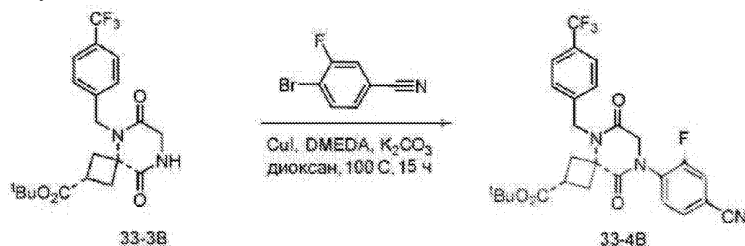
¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц, ч./млн) δ 7,49 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,34-7,25 (м, 6H), 7,21 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,13-7,07 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,01-2,79 (м, 3H), 2,59-2,40 (м, 2H), 1,32 (с, 3H).

3. Синтез промежуточного соединения 33-3В



К раствору диастереомера 33-2В (3,0 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (80 мл) прибавляли Pd(OH)₂ (20% на угле, 6 г). Смесь продували водородом в течение 10 мин, нагревали при 60°C в атмосфере водорода (изначально при 500 фунтов на кв. дюйм) в течение 24 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0-20%) с получением 1,75 г (82%) промежуточного соединения 33-3В. НРМС (ЭС) m/z 357,1 (M+H-¹Bu). ¹H-ЯМР: (метанол-d₄, 400 МГц, ч./млн) δ 7,67 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,16-3,02 (м, 1H), 3,02-2,86 (м, 2H), 2,73-2,59 (м, 2H), 1,46 (с, 9H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

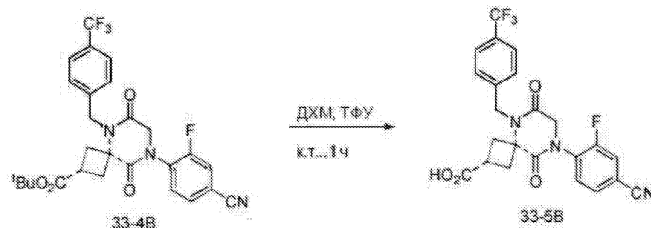
4. Синтез промежуточного соединения 33-4В



К смеси иодида меди (369 мг, 1,9 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (1,6 г, 11,6 ммоль, 3,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (1,4 г, 7,0 ммоль, 1,8 экв.) и промежуточного соединения 33-3В (1,6 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) в сосуде прибавляли 1,4-диоксан (16 мл) и N,N'-диметилаэтилендиамин (209 мкл, 1,9 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0-100%) с получением 1,7 г (84%) промежуточного соединения 33-4В. НРМС (ЭС) m/z 476,1 (M+H-¹Bu).

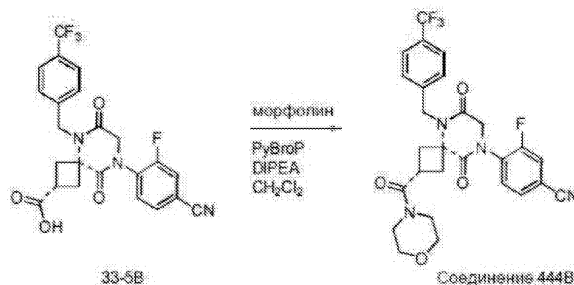
¹H ЯМР (CD₂Cl₂, 400 МГц, ч./млн) δ 7,70-7,65 (м, 2H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,40-4,38 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 2H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,70-2,62 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

5. Синтез промежуточного соединения 33-5В



К раствору промежуточного соединения 1-4В (1,7 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (18 мл) прибавляли ТФУ (18 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. В течение 1 ч и концентрировали с получением промежуточного соединения 33-5В. НРМС (ЭС) m/z 474,0 (М-Н).

6. Синтез соединения 444В



К смеси морфолина (9,0 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), RuBrO₃ (49 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) и промежуточного соединения 33-5В (50 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл), охлажденного до 0°C на ледяной бане, по каплям прибавляли DIEA (0,073 мл, 0,42 ммоль, 4,0 экв.). Смесь нагревали до комн. темп., перемешивали в течение 30 мин, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением смеси, которую снова очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (1/9) с получением 26,4 мг (46%) соединения 444В. НРМС (ЭС) m/z 545 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,81-7,75 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 4H), 7,55-7,49 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,65-3,57 (м, 4H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,31-3,14 (м, 5H), 2,81-2,72 (м, 2H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 444В:

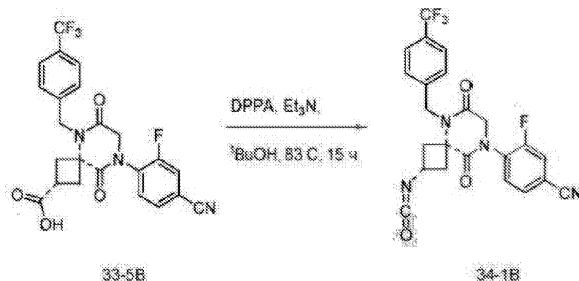
Диастереомер №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
446В	M+H=515,2	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,80 – 7,76 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,56 – 7,50 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,06 – 3,94 (м, 4H), 3,19 – 3,11 (м, 2H), 3,06 – 2,95 (м, 1H), 2,73 – 2,64 (м, 2H), 2,33 – 2,23 (м, 2H)

448B	M+H=529,2	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 – 7,76 (м, 1H), 7,75 – 7,67 (м, 4H), 7,60 – 7,49 (м, 2H), 5,20 – 5,13 (м, 2H), 4,54 – 4,50 (м, 2H), 3,52 – 3,41 (м, 1H), 3,29 – 3,20 (м, 2H), 2,88 – 2,79 (м, 3H), 2,79 – 2,71 (м, 2H), 2,61 – 2,53 (м, 1H), 0,80 – 0,69 (м, 2H), 0,69 – 0,58 (м, 2H)
450B	M+H=559,2	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,67 (м, 4H), 7,56 – 7,50 (м, 2H), 5,23 – 5,09 (м, 2H), 4,57 – 4,46 (м, 2H), 4,04 – 3,95 (м, 1H), 3,86 – 3,77 (м, 1H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 3,30 – 3,01 (м, 5H), 2,81 – 2,71 (м, 2H), 1,85 – 1,77 (м, 2H), 1,45 – 1,34 (м, 2H)
452B	M+H=531,1	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,81 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,53 – 7,48 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,95 – 4,80 (м, 3H), 4,55 – 4,49 (м, 4H), 3,21 – 3,09 (м, 3H), 2,84 – 2,72 (м, 2H)
458B	M+H=515,10	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,51 – 7,45 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,16 – 3,04 (м, 3H), 2,77 – 2,66 (м, 2H), 2,64 – 2,56 (м, 1H), 0,71 – 0,64 (м, 2H), 0,48 – 0,42 (м, 2H)
462B	M+H=545,1	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,39 – 4,31 (м, 1H), 4,30 – 4,21 (м, 1H), 3,19 – 3,07 (м, 3H), 2,80 – 2,67 (м, 2H), 2,28 – 2,16 (м, 4H)

469B	M+H=519,2	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 4H), 7,52 – 7,47 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,57 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,28 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,23 – 3,09 (м, 3H), 2,82 – 2,70 (м, 2H)
473B	M+H=565,1	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 4H), 7,52 – 7,47 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,13 – 4,02 (м, 1H), 3,19 – 3,07 (м, 3H), 2,94 – 2,81 (м, 2H), 2,81 – 2,70 (м, 2H), 2,59 – 2,43 (м, 2H)
477B	M+H=545,2	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,56 – 7,50 (м, 2H), 5,24 – 4,67 (м, 7H), 4,54 – 4,49 (м, 2H), 3,36 – 2,91 (м, 6H), 2,84 – 2,73 (м, 2H)
462A	M+H=545	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,81 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,98 – 3,89 (м, 1H), 3,82 – 3,70 (м, 1H), 3,20 – 3,06 (м, 3H), 2,78 – 2,67 (м, 2H), 2,67 – 2,58 (м, 2H), 1,84 – 1,74 (м, 2H).
249B	M+H=529	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,72 – 7,66 (м, 4H), 7,51 – 7,47 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,30 – 4,19 (м, 1H), 3,20 – 3,06 (м, 3H), 2,77 – 2,65 (м, 2H), 2,29 – 2,18 (м, 2H), 1,99 – 1,85 (м, 2H), 1,76 – 1,61 (м, 2H).
878B	M+H= 481,0	(400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,65 (шир., 1H), 4,39 (шир., 1H), 3,08 (п, J = 8,7 Гц, 1H), 2,82 (с, 4H), 2,30 (с, 3H).
879B	M+H=467	(400 МГц, метанол- d_4) δ 8,49 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,91 (дд, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 3,05 (п, J = 8,7 Гц, 1H), 2,80 (п, J = 11,4 Гц, 4H).

Пример 34. Синтез соединения 463B.

1. Синтез промежуточного соединения 34-1B

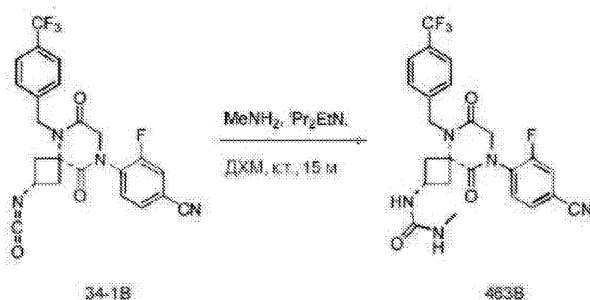


К смеси триэтиламина (0,070 мл, 0,51 ммоль, 1,2 экв.) и дифенилфосфорилазида (0,10 мл, 0,46 ммоль, 1,1 экв.) в трет-бутиловом спирте (1,3 мл) прибавляли промежуточное соединение 33-5B (0,20 г, 0,42 ммоль, 1,0 экв.). Смесь нагревали до 83°C и перемешивали в течение 15 ч в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали ДХМ. Экстракты ДХМ объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА в гексанах (0-100% градиент) с получением 94 мг (48%) промежуточного соединения 34-1B.

^1H ЯМР (400 МГц, метилхлорид- d_2) δ 7,71-7,66 (м, 2H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,49-4,37 (м, 3H), 3,05-2,88 (м, 2H), 2,79-2,70 (м, 2H). В данном

примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

2. Синтез соединения 463В



К промежуточному соединению 34-1В (32 мг, 0,067, 1,0 экв.) в сухом дихлорметане (1 мл) прибавляли диизопропилэтиламин (0,035 мл, 0,20 ммоль, 3,0 экв.) с последующим прибавлением метиламина (2,0 М/ТГФ, 0,10 мл, 0,20 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при комн. темп., выпаривали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм С18 150×21,2 мм, 10-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 15 мг (45%) соединения 463В. НРМС (ЭС) m/z 504,1 (M+H).

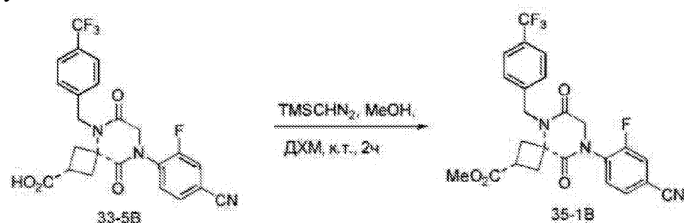
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,81-7,77 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 4H), 7,52-7,46 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,41-4,31 (м, 1H), 2,97-2,89 (м, 2H), 2,79-2,71 (м, 2H), 2,66 (с, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 463В:

Диастереомер №	НРМС (ЭС) m/z	^1H ЯМР
463В	M+H=504,1	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,81 – 7,77 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,41 – 4,31 (м, 1H), 2,97 – 2,89 (м, 2H), 2,79 – 2,71 (м, 2H), 2,66 (с, 3H)
465В	M+H=530,1	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,82 – 7,77 (м, 1H), 7,75 – 7,66 (м, 4H), 7,53 – 7,47 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,44 – 4,34 (м, 1H), 3,02 – 2,92 (м, 2H), 2,78 – 2,70 (м, 2H), 2,45 – 2,38 (м, 1H), 0,70 – 0,64 (м, 2H), 0,46 – 0,40 (м, 2H)
467В	M+H=546,1	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,82 – 7,77 (м, 1H), 7,75 – 7,66 (м, 4H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,85 – 4,75 (м, 3H), 4,52 (с, 2H), 4,51 – 4,45 (м, 2H), 4,39 – 4,30 (м, 1H), 2,99 – 2,89 (м, 2H), 2,78 – 2,70 (м, 2H)

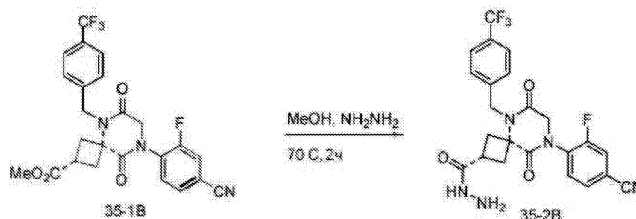
Пример 35. Синтез соединения 454В.

1. Синтез промежуточного соединения 35-1В



К раствору промежуточного соединения 33-5В (0,25 г, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл) прибавляли TMSCHN₂ (2 М в гексанах, 0,79 мл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали с получением промежуточного соединения 35-1В. НРМС (ЭС) m/z 490,1 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

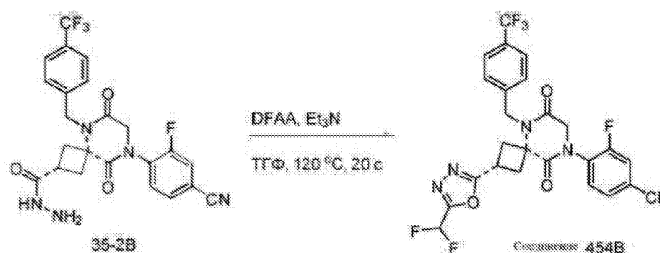
2. Синтез промежуточного соединения 35-2В



К раствору промежуточного соединения 35-1В (259 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) прибавляли NH_2NH_2 (35% в воде, 1 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (1/4), с получением 75 мг (29% за 2 стадии) промежуточного соединения 35-2В. НРМС (ЭС) m/z 490,2 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,76-7,71 (м, 1H), 7,67-7,61 (м, 4H), 7,44 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,17-3,02 (м, 3H), 2,78-2,62 (м, 2H), 1,87 (с, 2H).

3. Синтез соединения 454В



К раствору промежуточного соединения 35-2В (25 мг, 0,051 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) прибавляли ТЕА (0,2 мл) и дифторуксусный ангидрид (13 мг, 0,077 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 20 мин и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Репосепех, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 10,2 мг (36%) соединения 454В. НРМС (ЭС) m/z 550,1 (M+H).

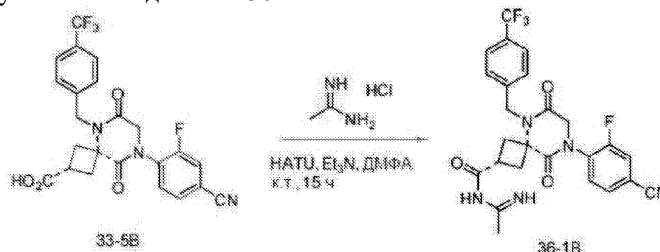
^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,80-7,74 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 4H), 7,54 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,09 (т, $J=51,7$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,92 (дк, $J=10,8, 6,0, 5,4$ Гц, 1H), 3,39-3,28 (м, 2H), 3,16 (дд, $J=14,1, 10,5$ Гц, 2H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 454В:

Диастереомер №	НРМС (ЭС) m/z	^1H ЯМР
430В	M+H=500,1	(400 МГц, метанол- d_4) δ 8,82 (с, 1H), 7,77 – 7,72 (м, 1H), 7,71 – 7,66 (м, 4H), 7,54 – 7,49 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,92 – 3,81 (м, 1H), 3,38 – 3,26 (м, 2H), 3,15 – 3,06 (м, 2H)
440В	M+H=514,2	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,55 – 7,51 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,86 – 3,75 (м, 1H), 3,31 – 3,25 (м, 2H), 3,13 – 3,04 (м, 2H), 2,48 (с, 3H)

Пример 36. Синтез соединения 432В.

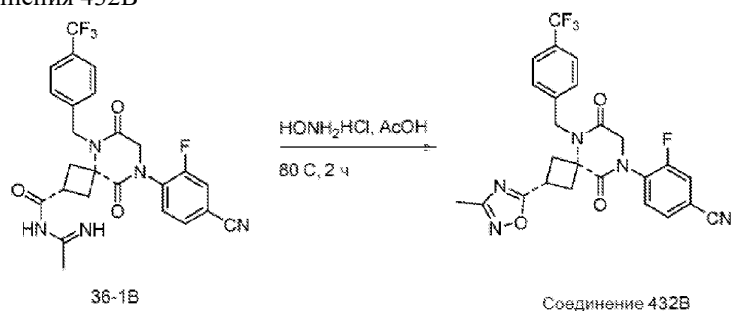
1. Синтез промежуточного соединения 36-1В



К раствору промежуточного соединения 33-5В (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) прибавляли HATU (88 мг, 0,23 ммоль, 1,1 экв.), ацетамидина гидрохлорид (30 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.) и ТЕА (106 мг, 1,1 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч с получением промежуточного соединения 36-1В, которое использовали непосредственно на следующей стадии, НРМС (ЭС) m/z 516,1 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфи-

гурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

2. Синтез соединения 432В



К раствору ДМФА, содержащему 36-1В, прибавляли гидроксилamina гидрохлорид (100 мг, 1,44 ммоль, 6,9 экв.) и AcOH (2 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 20-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 15,3 мг (14% за 2 стадии) соединения 432В. НРМС (ЭС) m/z 514,1 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц, ч./млн) δ 7,77-7,73 (м, 1H), 7,72-7,64 (м, 4H), 7,54-7,49 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,34-3,24 (м, 2H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,30 (с, 3H).

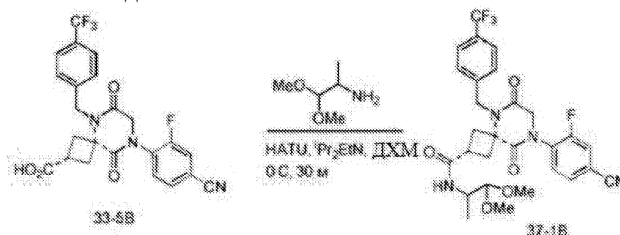
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 432В:

Диастереомер №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
432В	M+H=514,1	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,77 – 7,73 (м, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 4H), 7,54 – 7,49 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,87 – 3,77 (м, 1H), 3,34 – 3,24 (м, 2H), 3,14 – 3,05 (м, 2H), 2,30 (с, 3H)
434В	M+H=544,1	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,56 – 7,51 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,94 – 4,83 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,91 – 3,81 (м, 1H), 3,40 – 3,29 (м, 2H), 3,17 – 3,09 (м, 2H), 1,49 (д, J = 6,7 Гц, 3H)
438В	M+H=540,10	(400 МГц, ДМСО- d ₆) δ 8,06 – 8,00 (м, 1H), 7,86 – 7,82 (м, 1H), 7,79 – 7,72 (м, 3H), 7,53 – 7,47 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,93 – 3,82 (м, 1H), 3,13 – 3,05 (м, 2H), 3,03 – 2,93 (м, 2H), 2,09 – 2,01 (м, 1H), 1,05 – 0,98 (м, 2H), 0,83 – 0,78 (м, 2H)
456В	M+H=550,1	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,78 – 7,74 (м, 1H), 7,73 – 7,65 (м, 4H), 7,57 – 7,51 (м, 2H), 6,95 (т, J = 52,3 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,99 – 3,89 (м, 1H), 3,39 – 3,30 (м, 2H), 3,23 – 3,14 (м, 2H)
880В	M+H=482	(300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,06 – 7,90 (м, 2H), 7,32 (дд, J = 8,4, 5,6 Гц, 2H), 7,18 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,65 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,12 (дд, J = 13,4, 6,9 Гц, 2H), 2,92 (т, J = 11,7 Гц, 2H), 2,15 (тт, J = 8,5, 4,8 Гц, 1H), 1,12 – 1,01 (м, 2H), 0,97 – 0,88 (м, 2H)

880A	M+H=482	(300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,14 – 7,99 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 8,5, 5,5 Гц, 2H), 7,16 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,45 (к, J = 9,2 Гц, 1H), 3,03 (т, J = 10,7 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 10,9 Гц, 2H), 2,15 (тт, J = 8,8, 4,9 Гц, 1H), 1,17 – 1,04 (м, 2H), 0,98 – 0,87 (м, 2H)
881B	M+H=442	(300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11 (с, 1H), 8,53 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,05 – 7,89 (м, 2H), 7,39 – 7,28 (м, 2H), 7,18 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,76 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 3,15 (дд, J = 13,5, 6,8 Гц, 2H), 3,05 – 2,91 (м, 2H).
881A	M+H=442	(300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (с, 1H), 8,56 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,15 – 8,00 (м, 2H), 7,30 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,15 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,65 – 3,48 (м, 1H), 3,07 (т, J = 10,5 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 10,7 Гц, 2H).

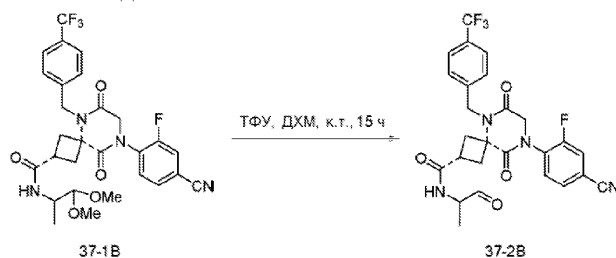
Пример 37. Синтез соединения 442В.

1. Синтез промежуточного соединения 37-1В



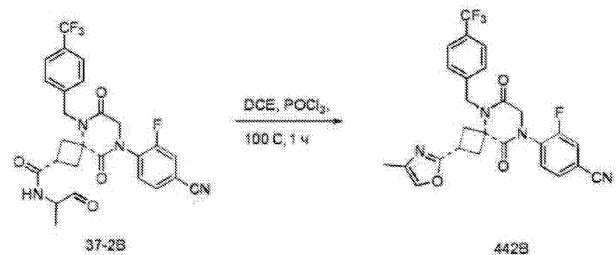
К раствору промежуточного соединения 33-5В (200 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0°C прибавляли HATU (192 мг, 0,51 ммоль, 1,2 экв.), 1,1-диметоксипропан-2-амин (55 мг, 0,46 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (106 мг, 1,1 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, градиент 0-10% MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения 37-1В. НРМС (ЭС) m/z 577,2 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 37-2В



К раствору промежуточного соединения 37-1В в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (0,3 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (4 г, 60 мкм, градиент 0-10% MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения 37-2В. НРМС (ЭС) m/z 531,2 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

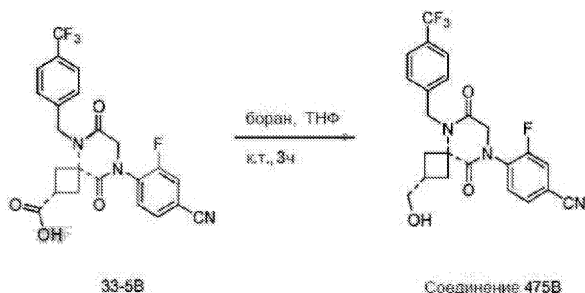
3. Синтез соединения 442В



К раствору промежуточного соединения 37-2В в DCE (2 мл) прибавляли POCl_3 (1 мл), и смесь перемешивали при 1000°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, разбавляли ДХМ и выливали в раствор NaOH (1N). Водный слой экстрагировали ДХМ (3X). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 33,9 мг (33% за 3 стадии) соединения 442В. НРМС (ЭС) m/z 513,1 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,79-7,74 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 4H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,49 (к, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,75-3,65 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,10 (д, $J=1,3$ Гц, 3H).

Пример 38. Синтез соединения 475В

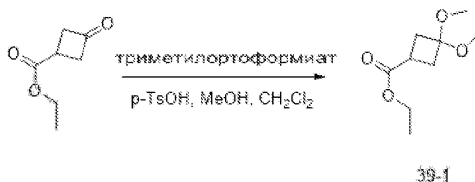


К смеси промежуточного соединения 33-5В (50 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) прибавляли боран в ТГФ (1,0 М, 0,21 мл, 0,21 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, погасили MeOH , и концентрировали при пониженном давлении. Данный материал растворяли в 2 мл ДМФА и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением смеси, которую очищали еще раз в тех же условиях с получением 4,3 мг (9%) соединения 475В. НРМС (ЭС) m/z 462,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,79-7,74 (м, 1H), 7,72-7,65 (м, 4H), 7,52-7,47 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,57-3,54 (м, 2H), 2,72-2,63 (м, 2H), 2,63-2,44 (м, 3H).

Пример 39. Синтез соединения 479В

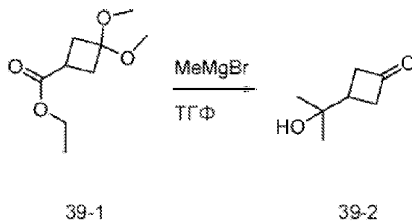
1. Синтез промежуточного соединения 39-1



К раствору этил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (5,0 г, 35 ммоль, 1,0 экв.) в смеси сухого дихлорметана (50 мл) и сухого метанола (50 мл) последовательно прибавляли триметилортоформиат (38 мл, 350 ммоль, 10 экв.) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,67 г, 3,5 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали, разбавляли этилацетатом, дважды промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, градиент 0-20% этилацетата в гексанах в течение 25 мин) с получением 4,6 г (70%) этил-3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (промежуточное соединение 39-1).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 4,26-4,11 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,49-2,30 (м, 4H), 1,33-1,25 (м, 3H).

2. Синтез промежуточного соединения 39-2

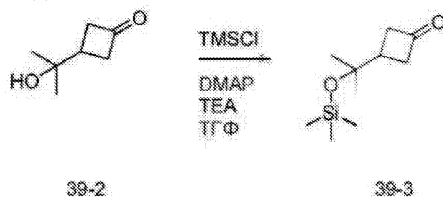


К раствору этил-3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксилата (1,0 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (100 мл) при 0°C по каплям прибавляли метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (3,0 М, 18 мл, 53 ммоль, 10 экв.). Смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч, охлаждали до 0°C , погасили HCl (4 М), перемешивали в течение 1 ч и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле

(12 г, градиент 0-100% этилацетата в гексанах в течение 11 мин) с получением 0,78 г (количественный) 3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутан-1-она (промежуточное соединение 39-2) в виде прозрачного желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 3,13-3,02 (м, 2H), 2,99-2,88 (м, 2H), 2,50-2,40 (м, 1H), 1,28 (с, 6H).

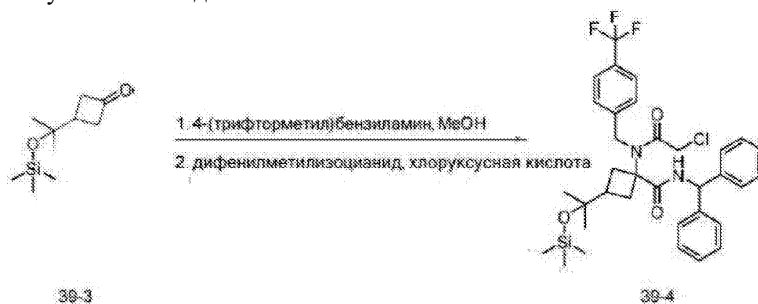
3. Синтез промежуточного соединения 39-3



К смеси 3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутан-1-она (0,78 г, 6,0 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(диметиламино)пиридина (37 мг, 0,30 ммоль, 0,05 экв.) в сухом тетрагидрофуране (30 мл), охлаждали до 0°C, прибавляли триэтиламин (1,6 мл, 12 ммоль, 1,9 экв.) с последующим прибавлением по каплям хлортриметилсилана (1,2 мл, 9,1 ммоль, 1,5 экв.). Смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали 3 дня, разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, градиент 0-20% этилацетата в гексанах в течение 11 мин) с получением 1,1 г (92%) 3-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)циклобутан-1-она (промежуточное соединение 39-3) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 3,07-2,98 (м, 2H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,32-2,23 (м, 1H), 1,25 (с, 6H), 0,12 (с, 9H).

4. Синтез промежуточного соединения 39-4



К раствору 3-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)циклобутан-1-она (0,5 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в сухом метаноле (7,5 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензиламин (0,36 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин. К данной смеси прибавляли дифенилметилизоцианид (0,48 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (0,24 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, градиент 0-20% этилацетата в гексанах в течение 14 мин) с получением 0,86 г (53%) N-бензгидрил-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-3-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксиамида (промежуточное соединение 39-4, смесь стереоизомеров) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) 573 (M+H-TMS).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,68-7,23 (м, 14H), 6,14-6,06 (м, 1H), 4,67-4,52 (м, 2H), 3,94-3,80 (м, 2H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,26-2,16 (м, 2H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,10-1,02 (м, 6H), 0,44-0,00 (м, 9H).

5. Синтез диастереомера 39-5B

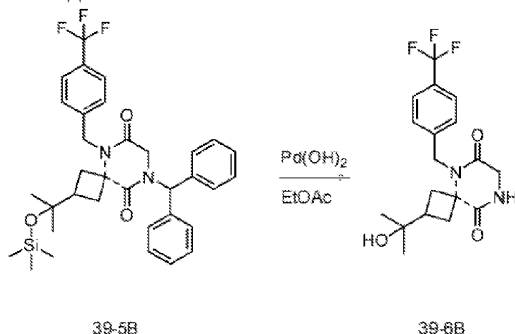


К раствору N-бензгидрил-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-3-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксиамида (0,86 г, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (9 мл) при 0°C по каплям прибавляли LHMDS (1,0 М, 1,6 мл, 1,6 ммоль, 1,2 экв.) в сухом ТГФ (9 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, медленно погасили MeOH, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, градиент 0-20% этилацетата в гексанах в течение 28 мин) с получением

нием диастереомера 39-5А, который отбрасывали, и 0,4 г (49%) диастереомера 39-5В в виде бесцветного масла. НРМС (ЭС) 537 (М+Н-TMS).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,60-7,56 (м, 2Н), 7,42-7,34 (м, 6Н), 7,30-7,25 (м, 2Н), 7,21-7,17 (м, 4Н), 6,99 (с, 1Н), 4,97 (с, 2Н), 3,71 (с, 2Н), 2,98-2,88 (м, 2Н), 2,17-2,04 (м, 3Н), 1,06 (с, 6Н), 0,12 (с, 9Н).

6. Синтез промежуточного соединения 39-6В

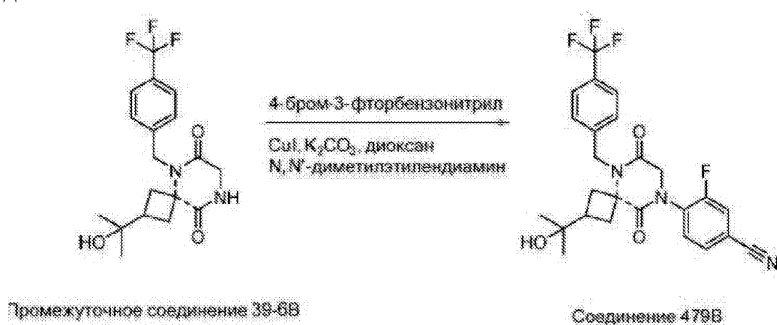


К раствору диастереомера 39-5В (0,40 г, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (25 мл) прибавляли 20% гидроксид палладия на угле (1,5 г, 2,1 ммоль, 3,3 экв.), и полученную смесь продували водородом в течение 5 мин с последующим перемешиванием под давлением 500 фунтов на кв. дюйм в реакторе Парра при 50°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита, концентрировали и очищали хроматографией (12 г, 60 мкм, градиент 0-10% метанола в дихлорметане в течение 22 мин) с получением 0,13 г (57%) промежуточного соединения. 39-6В в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) 371 (М+Н).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 7,64-7,56 (м, 2Н), 7,38-7,30 (м, 2Н), 6,80-6,55 (м, 1Н), 5,01-4,93 (м, 2Н), 4,05-4,02 (м, 2Н), 2,98-2,85 (м, 2Н), 2,48-2,24 (м, 3Н), 1,06-1,02 (м, 6Н).

В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

7. Синтез соединения 479В



4-Бром-3-фторбензонитрил (65 мг, 0,33 ммоль, 1,8 экв.), иодид меди(I) (17 мг, 0,090 ммоль, 0,50 экв.) и карбонат калия (75 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.) объединяли в колбе, которую вакуумировали и заполняли азотом 3 раза. К данной смеси прибавляли N,N'-диметилэтилендиамин (0,010 мл, 0,090 ммоль, 0,50 экв.), промежуточное соединение 6-6В (67 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) и сухой диоксан (1 мл). Затем реакционный сосуд нагревали до 100°C при перемешивании в течение ночи, охлаждали до комн. темп., фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, 10-90% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин. Объединенные фракции снова очищали хроматографией на силикагеле (4 г, 60 мкм, градиент 0-100% этилацетата в гексанах в течение 11 мин) с получением 34 мг (38%) соединения 479В. НРМС (ЭС) 490 (М+Н).

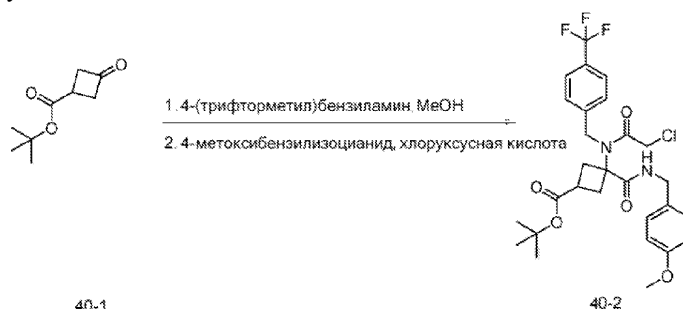
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,78-7,73 (м, 1Н), 7,70-7,63 (м, 4Н), 7,49-7,44 (м, 2Н), 5,14 (с, 2Н), 4,48 (с, 2Н), 3,00-2,87 (м, 2Н), 2,47-2,32 (м, 3Н), 1,05 (с, 6Н).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 479В:

Диастереомер №	НРМС (ЭС) m/z	¹ Н ЯМР
479В	M+H=490,2	(400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,70 – 7,63 (м, 4H), 7,49 – 7,44 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,00 – 2,87 (м, 2H), 2,47 – 2,32 (м, 3H), 1,05 (с, 6H)
481В	M+H=499,1	(400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,70 – 7,66 (м, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 3H), 7,43 – 7,40 (м, 1H), 7,35 – 7,32 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,02 – 2,91 (м, 2H), 2,49 – 2,33 (м, 3H), 1,07 (с, 6H)

Пример 40. Синтез соединения 436В.

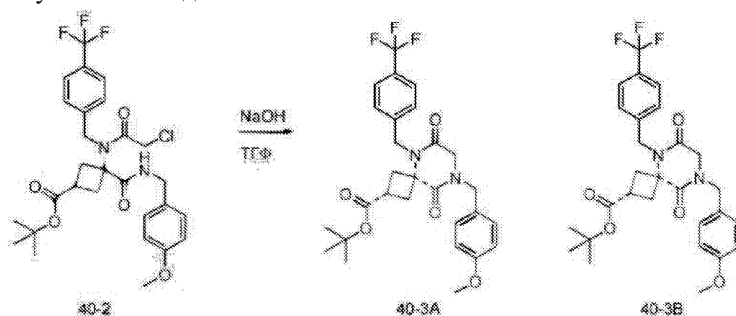
1. Синтез промежуточного соединения 40-2



К раствору трет-бутил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (5,8 г, 34 ммоль, 1,0 экв.) в сухом метаноле (75 мл) при 0°C прибавляли 4-(трифторметил)бензиламин (4,8 мл, 34 ммоль, 1,0 экв.). Смесь немедленно нагревали до комн. темп., перемешивали в течение 5 мин при комн. темп. и обратно охлаждали до 0°C с последующим последовательным прибавлением 4-метоксибензилизоцианида (5,0 г, 34 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусной кислоты (3,2 г, 34 ммоль, 1,0 экв.), нагревали до комн. темп., перемешивали в течение 1 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0-100% и 100%), а затем MeOH/ДХМ (1/9) в качестве элюентов с получением 11,4 г (79%) 3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-3-((4-метоксибензил)карбамоил)циклобутан-1-карбоксилата в виде смеси изомеров. НРМС (ЭС) m/z 569 (M+H).

¹Н ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d₂) δ 7,71-7,61 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 6,93-6,87 (м, 2H), 4,69-4,62 (м, 2H), 4,42-4,36 (м, 2H), 3,93-3,88 (м, 2H), 3,84-3,81 (м, 3H), 3,03-2,75 (м, 3H), 2,73-2,61 (м, 1H), 2,55-2,45 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

2. Синтез промежуточного соединения 40-3В

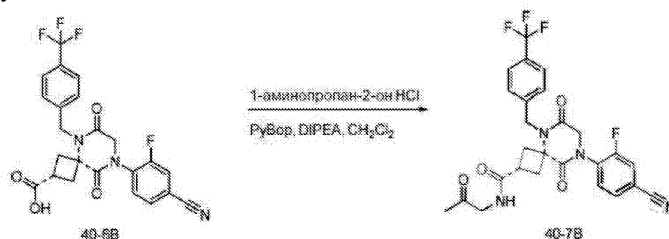


К раствору 3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-3-((4-метоксибензил)карбамоил)-циклобутан-1-карбоксилата (11,4 г, 20 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) охлаждали до 0°C по каплям прибавляли гидроксид натрия (1N, 60,0 мл, 60,1 ммоль, 3,0 экв.) в воде. Смесь оставляли нагреваться до комн. темп., перемешивали в течение 3 ч, частично концентрировали и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0-50%, изократическая при 50%, градиент от 50-100%) с получением первого элюируемого диастереомера 40-3А, который отбрасывали, и 2,1 г (20%) второго элюируемого диастереомера 40-3В. НРМС (ЭС) m/z 533 (M+H).

¹Н ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d₂) δ 7,66-7,61 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,96-6,90 (м, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,11-3,04 (м, 2H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,58-2,51 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

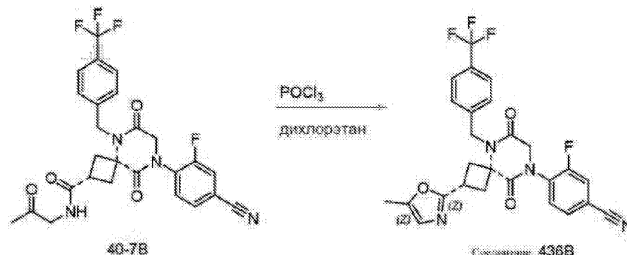
В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

6. Синтез промежуточного соединения 40-7В



К смеси 1-аминопропан-2-она HCl (10 мг, 0,092 ммоль, 0,92 экв.), PyBop (52 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) и 40-6В (49 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (1 мл) прибавляли DIEA (0,073 мл, 0,42 ммоль, 4,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0-10%) с получением 45 мг (92%) 40-7В. НРМС (ЭС) m/z 531 (M+H).

7. Синтез соединения 436В

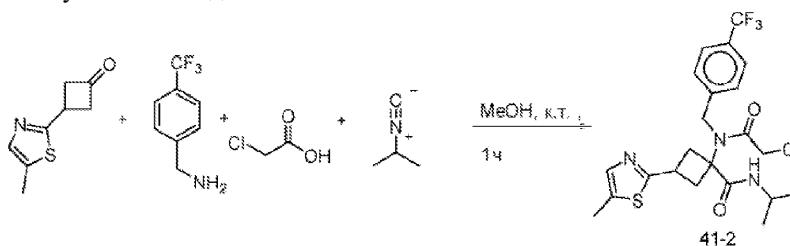


К раствору 40-7В (45 мг, 0,085 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (1 мл) по каплям прибавляли оксихлорид фосфора(V) (0,39 мл, 4,2 ммоль, 50 экв.). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, охлаждали до 0°C, подщелачивали до pH более чем 14 с помощью добавления по каплям NaOH (1N), нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Смесь трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали ОФ-ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 14,9 мг (35%) соединения 436В. НРМС (ЭС) m/z 513 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80-7,75 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 4H), 7,56-7,51 (м, 2H), 6,66 (к, J=1,2 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,02-2,94 (м, 2H), 2,27 (д, J=1,2 Гц, 3H).

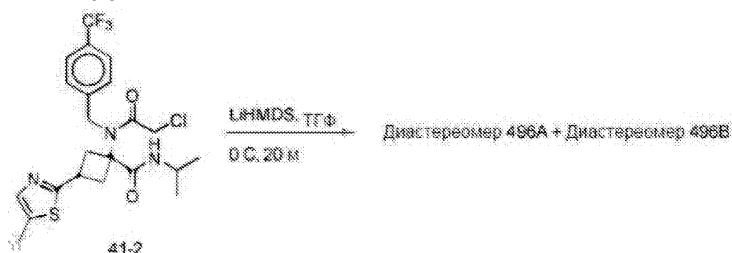
Пример 41. Синтез соединения 496.

1. Синтез промежуточного соединения 41-2



К смеси (4-(трифторметил)фенил)метанамина (143 мг, 0,82 ммоль, 1,05 экв.) и 3-(5-метилтиазол-2-ил)циклобутан-1-она (130 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) прибавляли 2-изоцианопропан (56 мг, 0,82 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную кислоту (77 мг, 0,82 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексаны (7/3) в качестве элюентов, с получением 380 мг промежуточного соединения 41-2 в виде смеси изомеров, которые использовали на последующей стадии без дополнительной очистки НРМС (ЭС) m/z 488,1 (M+H).

2. Синтез соединения 496В



К смеси промежуточного соединения 41-2 (380 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл), охлажденной

до 0°C на ледяной баней, по каплям прибавляли LHMDS (1 М в ТГФ, 0,78 мл, 0,78 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, добавляли MeOH, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 3,6 мг (2% за 2 стадии) первого элюируемого пика элюента в виде диастереомера 496В и 8,1 мг (5% за 2 стадии) второго элюируемого пика в виде диастереомера 496А.

Характеристика диастереомера 496В: НРМС (ЭС) m/z 452,1 (M+H).

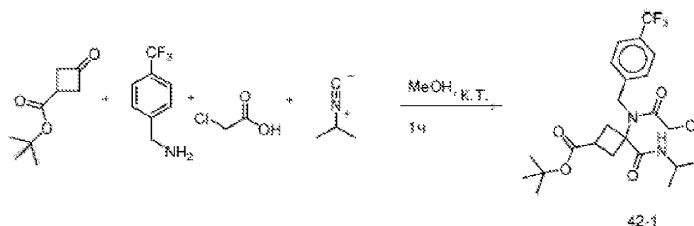
¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц, ч./млн) δ 7,68 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,31 (к, J=1,2 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,70 (п, J=6,8 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,93-3,77 (м, 1H), 3,20-3,08 (м, 2H), 2,98-2,86 (м, 2H), 2,45 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Характеристика диастереомера 496А: НРМС (ЭС) m/z 452,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,65 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,36 (к, J=1,2 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,86-4,74 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,69 (п, J=8,9 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=10,0, 8,4, 2,7 Гц, 2H), 2,76 (тд, J=9,5, 2,8 Гц, 2H), 2,43 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,26 (д, J=6,8 Гц, 6H).

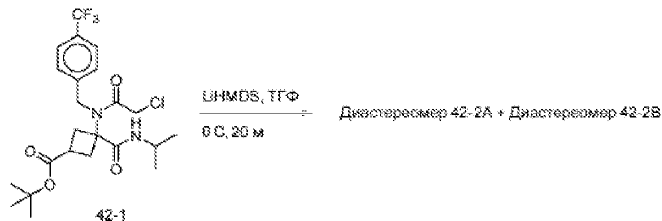
Пример 42. Синтез соединения 498В.

1. Синтез промежуточного соединения 42-1



К смеси (4-(трифторметил)фенил)метанамина (6,7 г, 38,0 ммоль, 1,05 экв.) и трет-бутил-3-оксочиклобутан-1-карбоксилата (6,2 г, 36,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) прибавляли 2-изоцианопропан (3,0 г, 43,4 ммоль, 1,2 экв.) и хлоруксусную кислоту (3,6 мг, 38,0 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексаны (7/3) в качестве элюентов, с получением промежуточного соединения 42-1 в виде смеси диастереомеров, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ЭС) m/z 491,2 (M+H).

2. Синтез диастереомера 42-2В

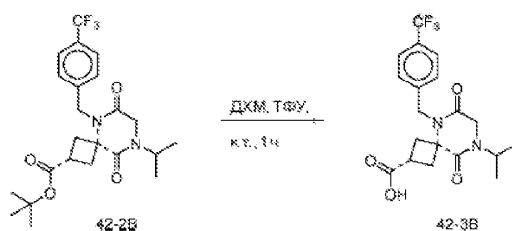


К раствору промежуточного соединения 42-1 (16,5 г, 33,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, по каплям прибавляли LHMDS (1 М в ТГФ, 40,3 мл, 40,3 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, добавляли MeOH, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (220 г, градиент 0-50% EtOAc в гексанах) с получением неочищенного продукта. Данный материал снова очищали хроматографией на силикагеле (120 г, градиент 0-50% EtOAc в гексанах) с получением первого элюируемого диастереомера 42-2А, который отбрасывали, и 2,5 г (16%) второго элюируемого диастереомера 42-2В.

Характеристика диастереомера 42-2В: НРМС (ЭС) m/z 455,25 (M+H).

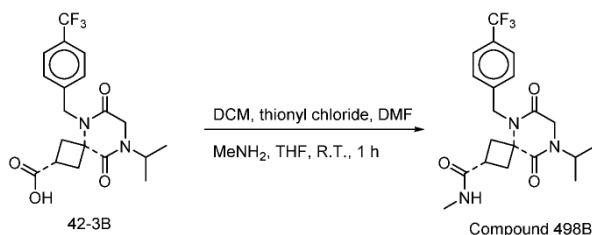
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,72-7,63 (м, 2H), 7,45-7,36 (м, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,72 (п, J=6,9 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,11-2,89 (м, 3H), 2,71-2,56 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 6H).

3. Синтез промежуточного соединения 42-3В



К раствору диастереомера 42-2В (2,5 г, 5,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) прибавляли ТФУ (10 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали с получением 2,2 г (выход 99%) промежуточного соединения 42-3В. НРМС (ЭС) m/z 399,2 (M+H).

4. Синтез соединения 498В

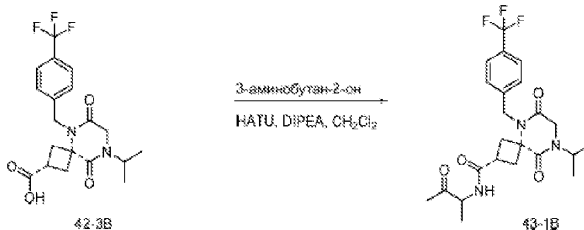


К раствору 42-3В (0,20 г, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли тионилхлорид (0,2 мл, 2,7 ммоль, 5,5 экв.) и каплю ДМФА (~50 мг). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 мин с последующим прибавлением MeNH₂ (2 М в ТГФ, 6 мл, 12 ммоль, 24 экв.), перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, выливали в воду и экстрагировали ДХМ. Органический слой концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-700% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 8,6 мг (4%) соединения 498В. НРМС (ЭС) m/z 412,2 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,81-7,72 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,42-7,36 (м, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,70 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,14-2,96 (м, 3H), 2,74-2,69 (м, 3H), 2,66-2,56 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

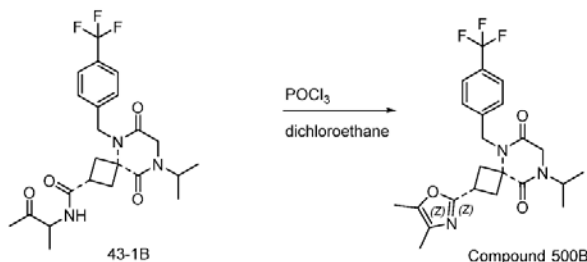
Пример 43. Синтез соединения 500В.

1. Синтез промежуточного соединения 43-1В



К смеси 3-аминобутан-2-она (68 мг, 0,55 ммоль, 1,1 экв.), HATU (229 мг, 0,60 ммоль, 1,2 экв.) и 42-3В (200 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (2 мл) прибавляли DIEA (0,35 мл, 2,0 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0-10%), с получением 239 мг 43-1В. НРМС (ЭС) m/z 468,2 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

2. Синтез соединения 500В



К раствору 43-1В (239 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (3 мл) по каплям прибавляли оксихлорид фосфора(V) (2,4 мл, 25,5 ммоль, 50 экв.). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, охлаждали до 0°C, подщелачивали до pH более чем 14 с помощью добавления по каплям NaOH (1N), нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Смесь трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 103 мг (45%) соединения 500В. НРМС (ЭС) m/z 450,2 (M+H).

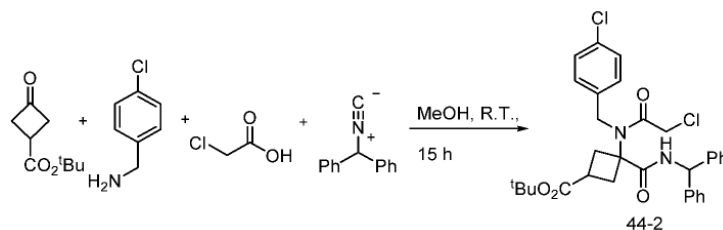
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,70-7,65 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,68 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,63-3,51 (м, 1H), 3,21-3,13 (м, 2H), 2,87-2,77 (м, 2H), 2,23-2,21 (м, 3H), 2,04-2,02 (м, 3H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 500В:

Диастереомер №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
500B	M+H=450,2	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,70 – 7,65 (м, 2H), 7,47 – 7,42 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,68 (гепт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,63 – 3,51 (м, 1H), 3,21 – 3,13 (м, 2H), 2,87 – 2,77 (м, 2H), 2,23 – 2,21 (м, 3H), 2,04 – 2,02 (м, 3H), 1,22 (д, J = 6,8 Гц, 6H)
502B	M+H=436,2	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,70 – 7,65 (м, 2H), 7,51 (к, J = 1,3 Гц, 1H), 7,47 – 7,42 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,67 (гепт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,68 – 3,58 (м, 1H), 3,23 – 3,16 (м, 2H), 2,90 – 2,81 (м, 2H), 2,12 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 1,22 (д, J = 6,8 Гц, 6H)

Пример 44. Синтез соединений 488B и 490B.

1. Синтез промежуточного соединения 44-2



К смеси 4-хлорбензиламина (2,9 г, 20,2 ммоль, 10 экв.) и трет-бутил-3-оксциклобутан-1-карбоксилата (3,4 г, 20,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) прибавляли (изоцианометил)дипбензол (4,1 г, 21,2 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную кислоту (2,0 г, 21,2 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0-100%), с получением 9,0 г (77%) трет-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата в виде смеси диастереомеров. НРМС (ЭС) m/z 581,2 (M+H).

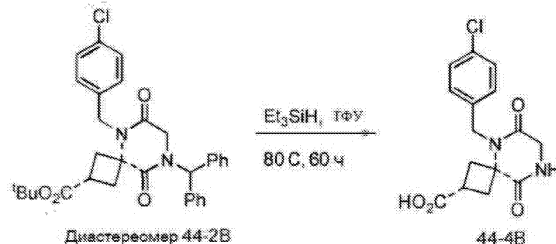
2. Синтез диастереомера 44-2B



К раствору трет-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)-циклобутан-1-карбоксилата (9,0 г, 15,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл), охлажденному до 0 °С на ледяной бане, по каплям прибавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 18,6 ммоль, 1,2 экв.) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, погасили MeOH (5 мл), концентрировали на SiO₂ (20 г) и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0-100%), с получением двух отдельных диастереомеров. Первый элюируемый пик (диастереомер 44-2А) отбрасывали, а второй элюируемый пик (диастереомер 44-2В) собирали (3,0 г, 36%). Характеристика диастереомера 44-2В: НРМС (ЭС) m/z 545,3 (M+H).

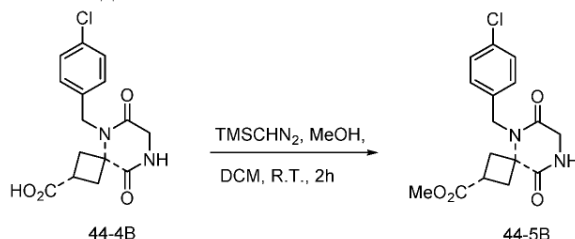
¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц, ч./млн) δ 7,45-7,30 (м, 8H), 7,24-7,12 (м, 6H), 6,99 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,08-2,86 (м, 3H), 2,69-2,51 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

3. Синтез промежуточного соединения 44-4В



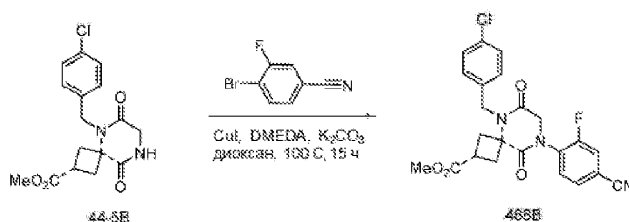
К раствору диастереомера 44-2В (0,6 г, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (20 мл) прибавляли Et_3SiH (20 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 60 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ (0-30%) с получением 0,3 г (84%) промежуточного соединения 44-4В, НРМС (ЭС) m/z 323,1 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

4. Синтез промежуточного соединения 44-5В



К раствору промежуточного соединения 44-4В (354 мг, 1,1 ммоль) в смеси ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл) прибавляли TMSCHN_2 (2 М в гексанах, 2,8 мл, 5,1 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 44-5В. НРМС (ЭС) m/z 337,1 (M+H).

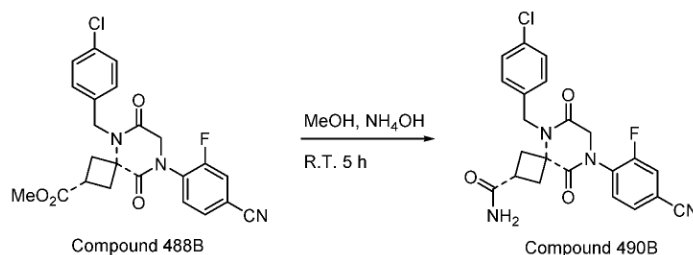
5. Синтез соединения 488В



К смеси иодида меди (113 мг, 0,59 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (492 мг, 3,6 ммоль, 3,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (428 мг, 2,1 ммоль, 1,8 экв.) и промежуточного соединения 44-5В (370 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в сосуд прибавляли 1,4-диоксан (16 мл) и N,N' -диметилэтилендиамин (64 мкл, 0,59 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит и очищали хроматографией на силикагеле, используя EA/HE (градиент от 0-100%) с получением 100 мг (19% за 3 стадии) соединения 488В. НРМС (ЭС) m/z 456,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,78-7,73 (м, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,18-3,02 (м, 3H), 2,87-2,78 (м, 2H).

6. Синтез соединения 490В

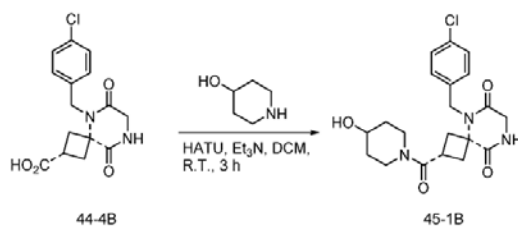


К раствору соединения 488В (70 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) прибавляли NH_4OH (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч, концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 2,4 мг (4%) изомера В соединения 490 (490В). НРМС (ЭС) m/z 441,1 (M+H).

^1H ЯМР (метанол- d_4 , 400 МГц, ч./млн) δ 7,80-7,75 (м, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,21-3,06 (м, 3H), 2,84-2,68 (м, 2H).

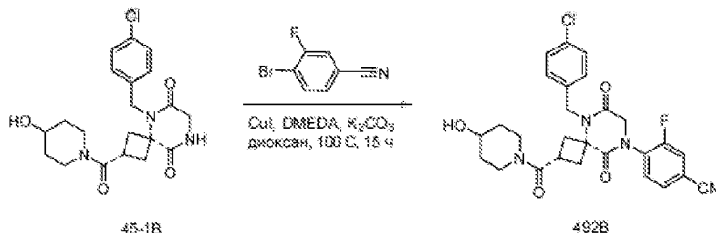
Пример 45. Синтез соединения 492В

1. Синтез промежуточного соединения 45-1В



К смеси пиперидин-4-ола (263 мг, 2,7 ммоль, 1,1 экв.), HATU (1,1 г, 2,9 ммоль, 1,2 экв.) и 44-4В (0,78 г, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (10 мл) прибавляли ТЕА (1,0 мл, 7,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя МеОН/ДХМ (градиент от 0-30%), с получением 150 мг (15%) 45-1В. НРМС (ЭС) m/z 406,2 (M+H).

2. Синтез соединения 492В



К смеси иодида меди (12 мг, 0,062 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (51 мг, 0,37 ммоль, 3,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (44 мг, 0,22 ммоль, 1,8 экв.) и промежуточного соединения 45-1В (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в сосуде прибавляли 1,4-диоксан (3 мл) и N,N'-диметилэтилендиамин (7 мкл, 0,062 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 13,1 мг (20%) соединения 492В. НРМС (ЭС) m/z 525,2 (M+H).

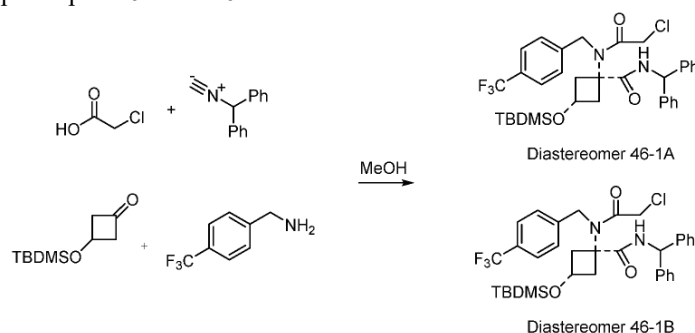
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,79-7,75 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 5,10-5,00 (м, 2H), 4,55-4,45 (м, 2H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,51-3,42 (м, 1H), 3,22-3,01 (м, 5H), 2,81-2,70 (м, 2H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,45-1,34 (м, 2H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 492В:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z	^1H ЯМР
492В	M+H=525,2	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,79 – 7,75 (м, 1H), 7,72 – 7,66 (м, 2H), 7,43 – 7,39 (м, 2H), 7,37 – 7,32 (м, 2H), 5,10 – 5,00 (м, 2H), 4,55 – 4,45 (м, 2H), 4,04 – 3,95 (м, 1H), 3,86 – 3,78 (м, 1H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 3,22 – 3,01 (м, 5H), 2,81 – 2,70 (м, 2H), 1,87 – 1,77 (м, 2H), 1,45 – 1,34 (м, 2H)
494В	M+H=534,1	(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,48 – 7,43 (м, 1H), 7,42 – 7,36 (м, 3H), 7,35 – 7,29 (м, 3H), 5,09 – 4,98 (м, 2H), 4,47 – 4,37 (м, 2H), 4,02 – 3,93 (м, 1H), 3,84 – 3,76 (м, 1H), 3,49 – 3,40 (м, 1H), 3,20 – 2,99 (м, 5H), 2,78 – 2,68 (м, 2H), 1,85 – 1,75 (м, 2H), 1,43 – 1,32 (м, 2H)

Пример 46. Синтез соединения 483В.

1. Синтез диастереомеров 46-1А и 46-1В



К смеси 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутан-1-она (1,0 г, 5,0 ммоль) и (4-(трифторметил)фенил)метанамина (874 мг, 5,0 ммоль) в круглодонной колбе прибавляли MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин. К данной смеси последовательно прибавляли (изоцианометил)дипензол (965 мг, 5,0 ммоль) и 2-хлоруксусную кислоту (472 мг, 5,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч, разбавляли EtOAc (150 мл), промывали насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл), насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя 20% EA/Hex с получением 1,2 г (1,8 ммоль, выход 36%) первого элюируемого диастереомера 46-1А и 698 мг (1,08 ммоль, выход 21%) второго элюируемого диастереомера 46-1В.

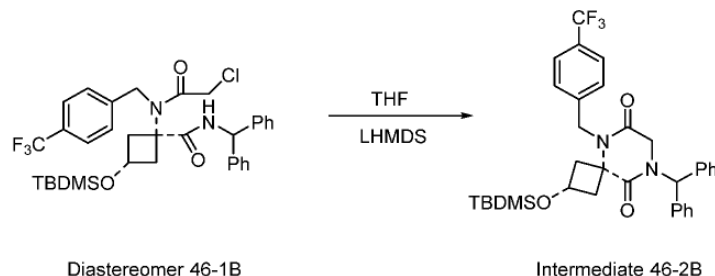
Характеристика диастереомера 46-1А: НРМС (ХИАД) m/z 645,3 ($M+H$).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,57 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,41-7,10 (м, 10H), 6,13 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 4,18 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,07 (ддд, $J=9,8, 6,8, 3,0$ Гц, 2H), 2,26 (т, $J=9,9$ Гц, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Характеристика диастереомера 46-1В: НРМС (ХИАД) m/z 645,3 ($M+H$).

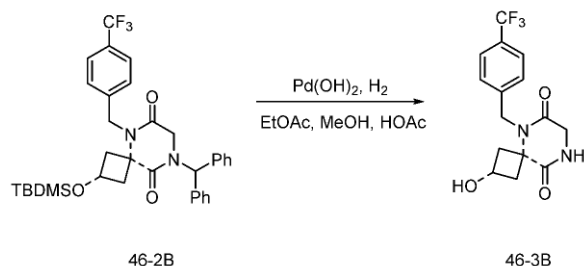
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,66 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,37-7,25 (м, 10H), 6,18 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,28-4,22 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 2,85-2,74 (м, 2H), 2,66-2,53 (м, 2H), 0,74 (с, 9H), -0,12 (с, 6H).

2. Синтез промежуточного соединения 46-2В



К раствору диастереомера 46-1В (698 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлажденному до 0°C на ледяной бане, прибавляли LHMDS (1,3 мл, 1,3 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, погасили насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и разбавляли EtOAc (75 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя 10% EtOAc/Hex, в качестве элюента с получением 600 мг (92%) промежуточного соединения 46-2В. НРМС (ХИАД) m/z 609,3 ($M+H$).

3. Синтез промежуточного соединения 46-3В

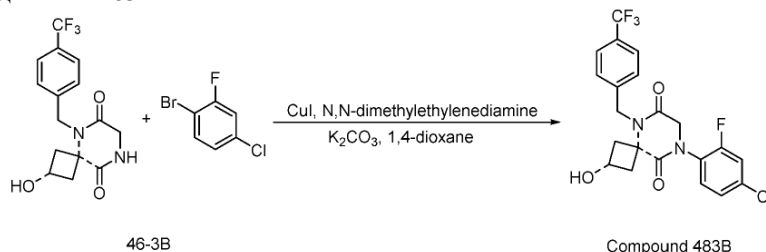


К раствору промежуточного соединения 46-2В (600 мг, 0,99 ммоль) в смеси MeOH (25 мл), EtOAc (25 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) прибавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Смесь продували водородом 5 мин, перемешивали под давлением водорода 400 фунтов на кв. дюйм в течение 20 ч, фильтровали через целит, концентрировали в вакууме и растворяли в EtOAc (75 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным

NaHCO₃ (50 мл) и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя 50% EtOAc/Hex и 5% MeOH/ДХМ, в качестве элюента с получением 256 мг (79%) промежуточного соединения 46-3В. НРМС (ХИАД) m/z 329,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,72 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,35 (п, J=7,2 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,79 (д, J=7,2 Гц, 4H).

4. Синтез соединения 483В



К смеси промежуточного соединения 46-3В (100 мг, 0,31 ммоль), K₂CO₃ (126 мг, 0,91 ммоль, 3,0 экв.), CuI (29 мг, 0,15 ммоль, 0,5 экв.) и 1-бром-4-хлор-2-фторбензола (57 мкл, 0,46 ммоль, 1,5 экв.) прибавляли безводный 1,4-диоксан (3 мл) и N,N-диметилэтилендиамин (16 мкл, 0,15 ммоль, 0,5 экв.). Полученную суспензию нагревали в герметично закрытом сосуде в атмосфере азота при 115°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали дополнительной порцией 1,4-диоксана (20 мл), выпаривали в вакууме и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10-100% ACN/воды (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini 5 микрон C18) и хроматографию на силикагеле, используя 75% EA/Hex в качестве элюента, с получением 19 мг (14%) соединения 483В. НРМС (ХИАД) m/z 457,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,69-7,64 (м, 2H), 7,49-7,39 (м, 4H), 7,35-7,31 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,33-4,24 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 4H).

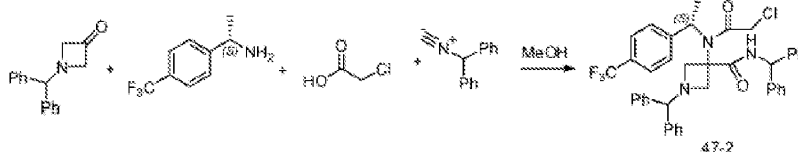
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 483В:

Конечные соединения, полученные из диастереомера 46-1А, выделяли с использованием диастереомера 46-1А в качестве исходного материала в аналогичной последовательности.

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
483В	M+H=457,1	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,69 – 7,64 (м, 2H), 7,49 – 7,39 (м, 4H), 7,35 – 7,31 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,33 – 4,24 (м, 1H), 2,86 – 2,76 (м, 4H)
484В	M+H=448,1	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,71 – 7,64 (м, 4H), 7,49 – 7,43 (м, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,33 – 4,23 (м, 1H), 2,88 – 2,76 (м, 4H)
483А	M+H=457,1	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,70 – 7,62 (м, 2H), 7,51 – 7,37 (м, 4H), 7,36 – 7,29 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,21 – 4,11 (м, 1H), 3,00 – 2,89 (м, 2H), 2,47 – 2,36 (м, 2H)
484А	M+H=448,1	(400 МГц, метанол- d ₄) δ 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 4H), 7,49 – 7,43 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,20 – 4,12 (м, 1H), 3,00 – 2,91 (м, 2H), 2,47 – 2,37 (м, 2H)

Пример 47. Синтез соединения 339.

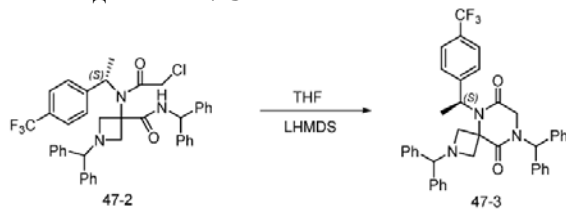
1. Синтез промежуточного соединения 47-2



В данной стадии следовали методу, опубликованному в Synlett 2007, No. 2, pp. 0227-0230. Вкратце к раствору 1-бензгидриазетидин-3-она (1,84 г, 7,76 ммоль) и (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (1,47 г, 7,76 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) последовательно прибавляли дифенилметилизоцианид (1,50

г, 7,76 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлоруксусную кислоту (733 мг, 7,76 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч, разбавляли ЕА (150 мл), промывали насыщенным водным NaHCO_3 (100 мл), насыщенным водным NH_4Cl (100 мл) и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/Hex (1/4), с получением 2,0 г (36%) (S)-N,1-добензгидрил-3-(2-хлор-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетида)азетидин-3-карбоксамида. НРМС (ХИАД) m/z 696,3 (M+H).

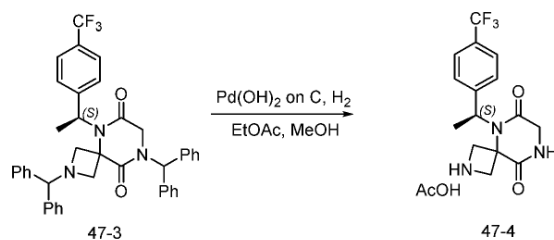
2. Синтез промежуточного соединения 47-3



К раствору (S)-N,1-добензгидрил-3-(2-хлор-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетида)азетидин-3-карбоксамида (1,97 г, 2,83 ммоль) в ТГФ (25 мл), охлажденном до 0°C на ледяной бане, прибавляли LHMDS (3,39 мл 1,0 М в ТГФ, 3,39 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, погасили насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и разбавляли ЕА (75 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/HE (15/85), с получением 1,1 г (59%) (S)-2,8-добензгидрил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ХИАД) m/z 660,4 (M+H).

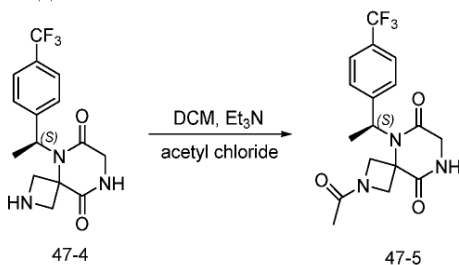
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,61 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,34-7,03 (м, 20H), 6,85 (с, 1H), 5,84 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,76 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,71-3,59 (м, 2H), 3,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,39 (т, $J=9,1$ Гц, 2H), 1,79 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

3. Синтез промежуточного соединения 47-4



К раствору (S)-2,8-добензгидрил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (1,10 г, 1,66 ммоль) в смеси MeOH (100 мл) и ЕА (100 мл) прибавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% на угле, 1,3 г) и уксусную кислоту (0,5 мл). Полученную смесь продували водородом в течение 5 мин, нагревали при 50°C в атмосфере водорода (изначально при 500 фунтов на кв. дюйм) в течение 20 ч, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением 640 мг (S)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона ацетата. НРМС (ХИАД) m/z 328,1 (M+H).

4. Синтез промежуточного соединения 47-5

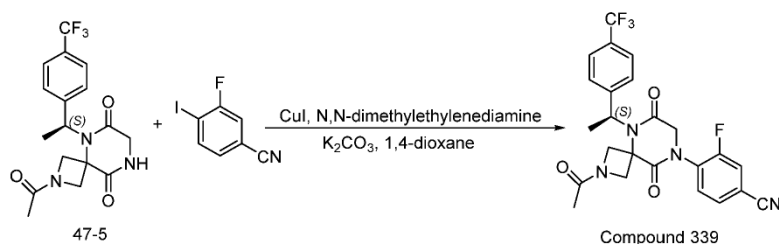


К смеси (S)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона ацетата (320 мг, 0,83 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0°C ледяной баней последовательно прибавляли ТЕА (346 мкл, 3,0 экв.) и ацетилхлорид (1,66 мл 1,0 М раствор в ДХМ, 1,66 ммоль, 2,0 экв.). По завершении добавления ледяную баню удаляли. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO_3 (15 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Смесь суспендировали в Et_2O (10 мл), обрабатывали ультразвуком, фильтровали и сушили с получением 188 мг (61%) (S)-2-ацетил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ХИАД) m/z 370,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,1-5,30 (bs, 1H), 4,51 (дд, $J=36,1, 9,5$ Гц, 1H), 4,40-4,24 (м, 1H), 4,18 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,06-3,82 (м, 3H), 1,87 (дд, $J=6,9$,

3,5 Гц, 3H), 1,74 (д, J=23,2 Гц, 3H).

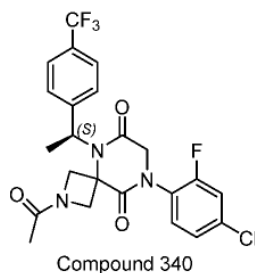
5. Синтез соединения 339



К смеси (S)-2-ацетил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (102 мг, 0,28 ммоль), CuI (26 мг, 0,14 ммоль, 0,5 экв.), K₂CO₃ (115 мг, 0,83 ммоль, 3,0 экв.) и 3-фтор-4-иодбензонитрила (136 мг, 0,55 ммоль, 2,0 экв.) в пробирке прибавляли 1,4-диоксан (1,5 мл) и N,N-диметилендиамин (15 мкл, 0,14 ммоль, 0,5 экв.). Смесь продували N₂, герметично закрывали, нагревали при 115°C в течение 18 ч, охлаждали до комн. темп. и фильтровали через целит. Твердое вещество промывали 1,4-диоксаном (20 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя АСН/воду (оба с 0,1% муравьиной кислотой с градиентом от 10 до 100%; колонка Phenomenex Gemini 5 микрон C18). Собранные фракции дали смесь, которую снова очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/Hex (3/7) и MeOH/ДХМ (1/9) в качестве элюентов, с получением 24 мг (18%) (S)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила. НРМС (ХИАД) m/z 489,2 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,83-7,61 (м, 7H), 5,4-5,6 (шир., 1H), 4,82-4,43 (м, 5H), 4,37 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,03 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,88 (д, J=23,1 Гц, 3H).

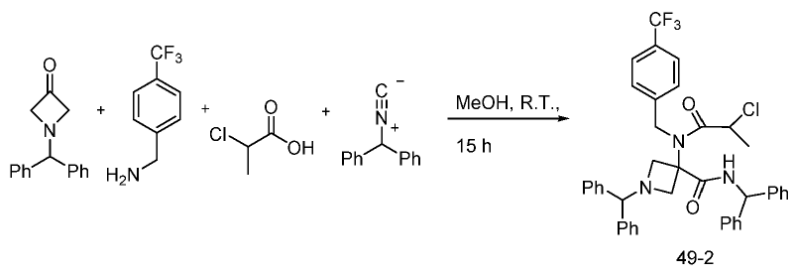
Пример 48. Синтез соединения 340



Использовали метод, аналогичный примеру 47, за исключением того, что 1-бром-4-хлор-2-фторбензол использовали на стадии 5 вместо 3-фтор-4-иодбензонитрила.

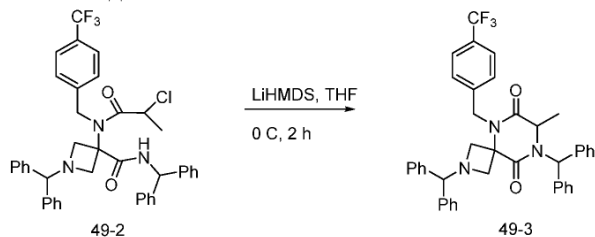
Пример 49. Синтез соединения 341.

1. Синтез промежуточного соединения 49-2



К смеси 4-трифторметилбензиламина (1,2 г, 7,0 ммоль, 1,1 экв.) и 1-бензгидриазетидин-3-она (1,5 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) прибавляли (изоцианометил)дипензол (1,3 г, 7,0 ммоль, 1,1 экв.) и 2-хлорпропионовую кислоту (0,76 г, 7,0 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/HE (1/3) в качестве элюентов, с получением 1,8 г (41%) N,1-дипензгидрил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)пропанамидо)азетидин-3-карбоксамид. НРМС (ЭС) m/z 696,3 (M+H).

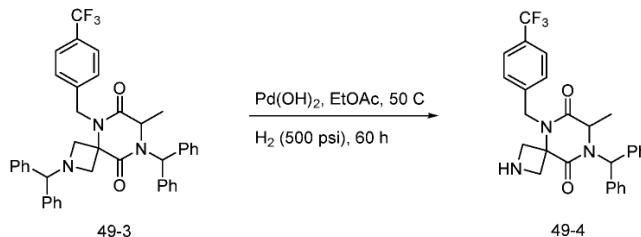
2. Синтез промежуточного соединения 49-3



К раствору N,1-дипензгидрил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)пропанамидо)азетидин-3-

карбоксиамида (1,8 г, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл), охлажденном до 0°C на ледяной баней, прибавляли LHMDS (1 М в ТГФ, 3,1 мл, 3,1 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, погасили MeOH (5 мл), и концентрировали на SiO₂ (20 г). Смесь очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/HE (градиент от 0-100%), с получением 1,2 г (70%) 2,8-дибензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ЭС) m/z 660,3 (M+H).

3. Синтез промежуточного соединения 49-4



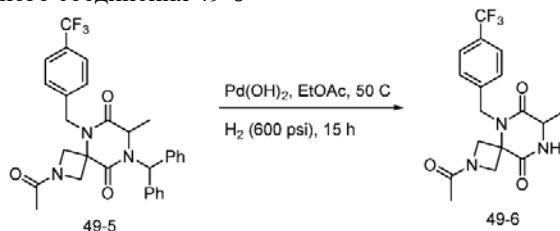
К раствору 2,8-дибензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (1,2 г, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (100 мл) прибавляли Pd(OH)₂ (20% на угле, 6 г). Полученную смесь продували водородом в течение 10 мин, нагревали при 50°C в атмосфере водорода (изначально при 500 фунтов на кв. дюйм) в течение 60 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением 887 мг 8-бензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде смеси. НРМС (ЭС) m/z 494,2 (M+H).

4. Синтез промежуточного соединения 49-5



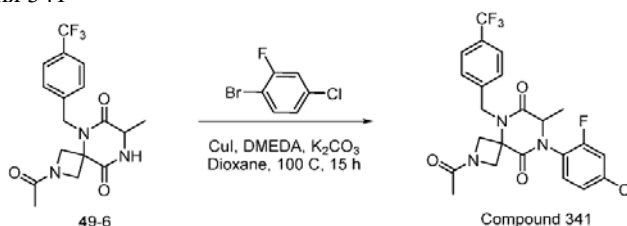
К раствору 8-бензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (887 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) прибавляли TEA (1 мл) и ацetylхлорид (1 М в ДХМ, 5 мл, 5,0 ммоль, 2,8 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc (100%) и MeOH/ДХМ (1/4) в качестве элюентов, с получением 963 мг 2-ацетил-8-бензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде смеси. НРМС (ЭС) m/z 536,2 (M+H).

5. Синтез промежуточного соединения 49-6



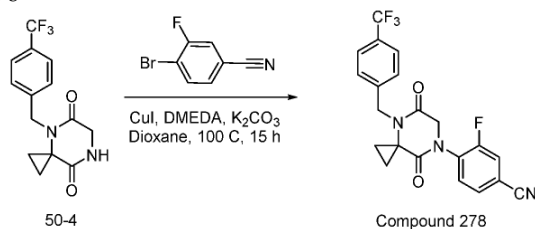
К раствору 2-ацетил-8-бензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (963 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (100 мл) прибавляли Pd(OH)₂ (20% на угле, 6 г). Полученную смесь продували водородом в течение 10 мин, нагревали при 50°C в атмосфере водорода (изначально при 600 фунтов на кв. дюйм) в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc (100%) и MeOH/ДХМ (1/4) в качестве элюентов, с получением 200 мг 2-ацетил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ЭС) m/z 370,2 (M+H).

6. Синтез соединения 341



К смеси иодида меди (26 мг, 0,14 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (112 мг, 0,81 ммоль, 3,0 экв.), 1-

4. Синтез соединения 278



К смеси иодида меди (33 мг, 0,18 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (146 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (126 мг, 0,63 ммоль, 1,8 экв.) и 4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспи́ро[2.5]октан-5,8-диона (200 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в сосуде прибавляли 1,4-диоксан (16 мл) и N,N'-диметилэтилендиамин (19 мкл, 0,18 ммоль, 0,5 экв.). Сосуд герметично закрывали, и смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 40 мг (27%) 4-(5,8-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспи́ро[2.5]октан-7-ил)-3-фторбензонитрила. НРМС (ЭС) m/z 418,1 (M+H).

¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц, ч./млн) δ 7,76 (дд, J=10,2, 1,6 Гц, 1H), 7,71-7,62 (м, 4H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 1,55-1,30 (м, 4H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 278:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
269	M+H=436,1
270	M+H=445,1
271	M+H=427,1
272	M+H=441,1
273	M+H=429,1
274	M+H=443,1
277	M+H=401,0
279	M+H=420,1
280	M+H=434,1
281	M+H=457,1
282	M+H=448,1
286	M+H=448,0

5. Разделение энантиомеров.

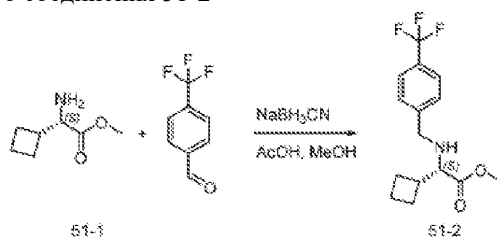
Рацемическое соединение разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRAL ART Целлюлоза-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 В до 30 В в течение 10 мин; 220/254 нм) с получением первого элюируемого пика и второго элюируемого пика.

Следующие соединения разделяли описанным выше методом:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
275	M+H=415,1
276	M+H=415,1
283	M+H=434,0
285	M+H=478,1
287	M+H=422,1

Пример 51. Синтез соединения 284.

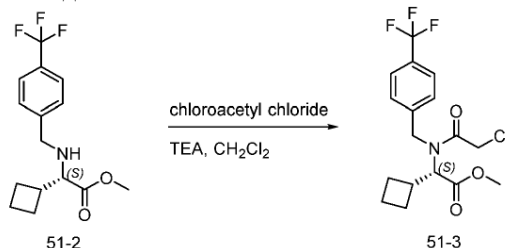
1. Синтез промежуточного соединения 51-2



К раствору (S)-метил-2-амино-циклобутилацетата HCl (0,50 г, 2,8 ммоль, 1,0 экв.) в сухом MeOH (16 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (0,42 мл, 3,1 ммоль, 1,1 экв.) и уксусную кислоту

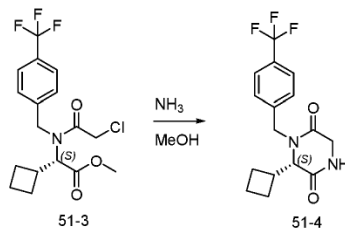
(0,32 мл, 5,6 ммоль, 2,0 экв.). К данной смеси перемешивали в течение 1 ч прибавляли цианоборогидрид натрия (0,306 г, 4,87 ммоль, 1,8 экв.). Смесь продолжали перемешивать в течение ночи, разбавляли водой и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле через силикагель, используя ЕА/НЕ (градиент от 0-20%) в качестве элюентов, с получением 138 мг (16%) метил-(S)-2-циклобутил-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 302 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 51-3



К раствору метил-(S)-2-циклобутил-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетата (138 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) охлаждали до 0°C по каплям прибавляли TEA (0,38 мл, 2,8 ммоль, 6,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,15 мл, 1,8 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, дважды экстрагировали ДХМ, Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле через силикагель, используя ЕА/НЕ (градиент от 0-30%) в качестве элюентов, с получением 0,162 г (93%) метил-(S)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-2-циклобутилацетата в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 378 (M+H).

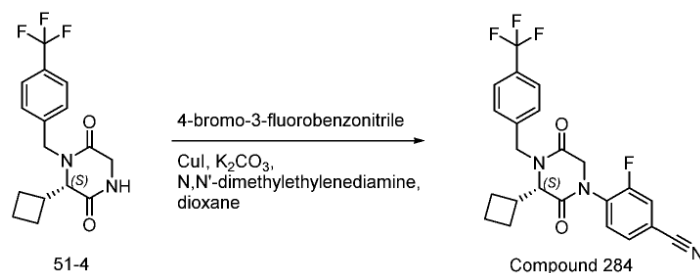
3. Синтез промежуточного соединения 51-4



К раствору метил-(S)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-2-циклобутилацетата (162 мг, 0,43 ммоль, 1,0 экв.) в сухом метаноле (1,2 мл) прибавляли 7 М аммиак в метаноле (1,2 мл, 8,6 ммоль, 20 экв.). Смесь герметично закрывали, нагревали при 80°C в течение ночи, разбавляли водой и дважды экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле через силикагель, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0-10%) в качестве элюентов, с получением 123 мг (88%) (S)-6-циклобутил-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 327 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метилхлорид- d_2) 5,70-7,61 (м, 2H), 7,45-7,37 (м, 2H), 6,63-6,46 (м, 1H), 5,38-5,34 (м, 1H), 4,17-4,04 (м, 2H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,72-3,65 (м, 1H), 2,85-2,71 (м, 1H), 2,12-1,66 (м, 6H).

4. Синтез соединения 284



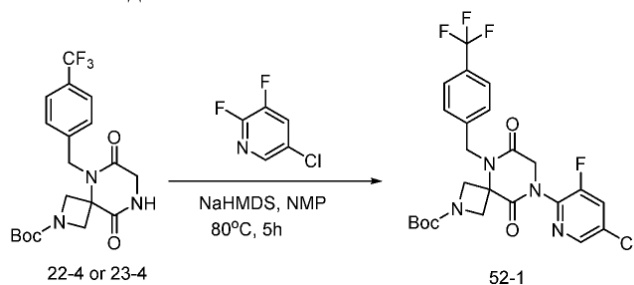
К смеси 4-бром-3-фторбензонитрила (68 мг, 0,34 ммоль, 1,8 экв.), иодида меди(I) (1,8 мг, 0,09 ммоль, 0,50 экв.) и карбоната калия (78 мг, 0,56 ммоль, 3,0 экв.) в сосуде, который вакуумировали и заполняли азотом, прибавляли N,N'-диметилендиамин (0,010 мл, 0,094 ммоль, 0,50 экв.) и (S)-6-циклобутил-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион (61 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в сухом диоксане (1 мл). Сосуд герметично закрывали, и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-90% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 39 мг (47%) (S)-4-(3-циклобутил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС) m/z 446 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,77-7,72 (м, 1H), 7,71-7,62 (м, 4H), 7,55-7,50 (м, 2H), 5,26-5,18 (м,

1H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,04-2,91 (м, 1H), 2,16-1,75 (м, 6H).

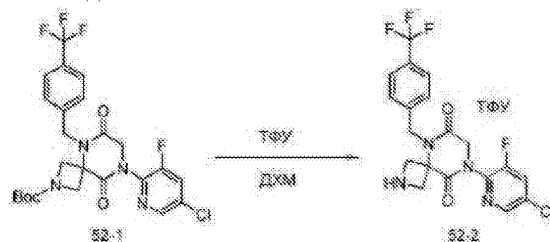
Пример 52. Синтез соединения 528.

1. Синтез промежуточного соединения 52-1



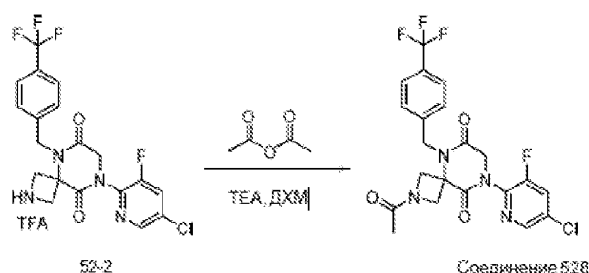
К раствору трет-бутил-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (450 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) в NMP (5 мл) по каплям прибавляли NaHMDS (0,82 мл, 1,6 ммоль, 1,5 экв., 2 М в ТГФ) при 0°C. После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-2,3-дифторпирдин (243 мг, 1,6 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч и охлаждали до 0°C. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой дважды промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя PE/EA (5/1) в качестве элюента с получением 350 мг трет-бутил-8-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (промежуточное соединение 52-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 487 (M+H-56).

2. Синтез промежуточного соединения 52-2



К раствору трет-бутил-8-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (350 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 300 мг 8-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона трифторацетата (промежуточное соединение 52-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 443 (M+H).

3. Синтез соединения 528



К раствору 8-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона трифторацетата (300 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) прибавляли ацетилацетат (85 мг, 0,8 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (168 мг, 1,67 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 mM, NH₄HCO₃) и ACN (31% градиента до 49% в течение 8 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 90 мг 2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (соединение 528) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 485 (M+H).

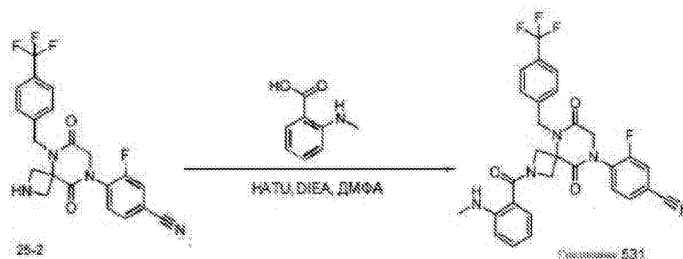
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (дт, J=9,3, 2,0 Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 2H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,71 (д, J=10,1 Гц, 3H), 4,50 (д, J=10,2 Гц, 2H), 4,25 (д, J=10,9 Гц, 1H), 1,87 (с, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 528:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
529	M+H=472
530	M+H=476
556	M+H=465
619	M+H=479
620	M+H=485

Пример 53. Синтез соединения 531.

1. Синтез соединения 531

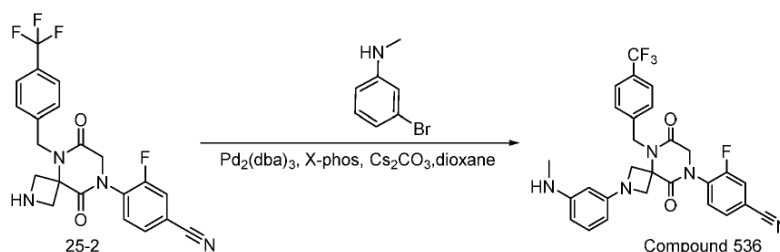


К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (35,0 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1,0 мл) прибавляли 2-(метиламино)бензойную кислоту (12,0 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.), HATU (37,0 мг, 0,1 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (21,0 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 mM, NH_4HCO_3) и ACN (30% градиент до 50% в течение 8 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 20 мг 3-фтор-4-(2-(2-(метиламино)бензоил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрила (соединение 531) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 566 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,79 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 4H), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,31 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,57 (т, J=7,4 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,68 (д, J=10,6 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,46 (д, J=10,6 Гц, 2H), 2,83 (с, 3H).

Пример 54. Синтез соединения 536.

1. Синтез соединения 536



К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (100,0 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) прибавляли 3-бром-N-метиланилин (50,0 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24,0 мг, 0,03 ммоль, 0,11 экв.), X-phos (22,0 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (151,0 мг, 0,5 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп. и очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc 1/1) с получением смеси, которую очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка Xselect CSH OBD 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 mM, NH_4HCO_3) и ACN (45% градиент до 80% в течение 9 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 43 мг 3-фтор-4-[2-[3-(метиламино)фенил]-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил]бензонитрила (соединение 536) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 538 (M+H).

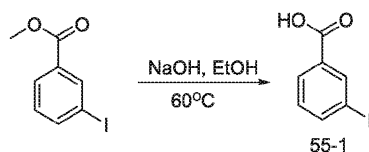
^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ 7,69-7,38 (м, 7H), 7,07 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,87 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,53 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,12 (д, J=8,3 Гц, 2H), 2,83 (с, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 536:

Соединение №	НПМС (ЭС) m/z
535	M+H=538
538	M+H=538

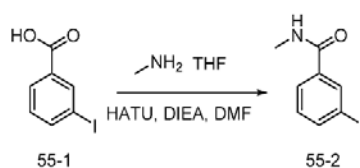
Пример 55. Синтез соединения 539.

1. Синтез промежуточного соединения 55-1



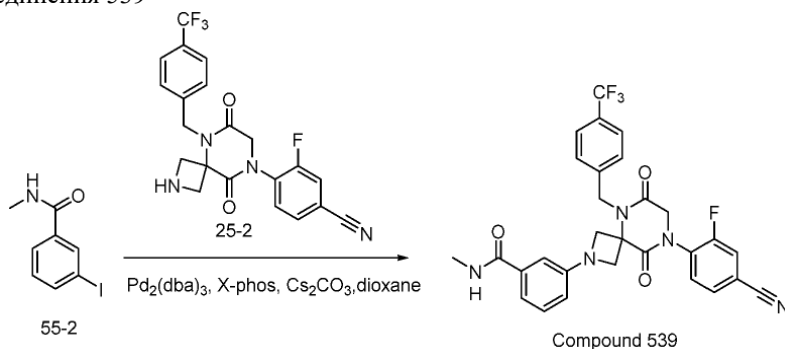
К раствору метил-3-иодбензоата (250,0 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH (4,0 мл) и воды (1,0 мл) прибавляли NaOH (115 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., подкисляли до pH 3 и экстрагировали EA (20 мл). Органический слой дважды промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг 3-иодбензойной кислоты (промежуточное соединение 55-1) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НПМС (ЭС) m/z 249 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 55-2



К раствору метил-3-иодбензойной кислоты (250,0 мг, 0,81 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3,0 мл) прибавляли метиламин (0,6 мл, 1,2 ммоль, 1,5 экв., 2 М/ТГФ), HATU (368 мг, 1,0 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (208 мг, 1,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, разбавляли водой и экстрагировали EA (20 мл). Органический слой дважды промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя PE/EA (4/1), в качестве элюента с получением 200 мг 3-иод-N-метилбензамида (промежуточное соединение 55-2) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НПМС (ЭС) m/z 262 (M+H).

3. Синтез соединения 539



К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (100,0 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) прибавляли 3-иод-N-метилбензамид (90,0 мг, 0,35 ммоль, 1,5 экв.), Pd₂(dba)₃ (24,0 мг, 0,03 ммоль, 0,11 экв.), X-phos (22,0 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (151,0 мг, 0,5 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп., фильтровали и очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc 1/8) с получением смеси, которую дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка Xselect CSHOBD 30×150 мм 5 мкм, подвижная фаза, вода (10 мМ, NH₄HCO₃) и ACN (35% градиент до 58% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 45 мг 3-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метилбензамида (соединение 539) в виде белого твердого вещества. НПМС (ЭС) m/z 566 (M+H).

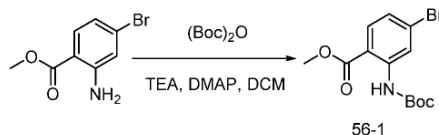
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,82-7,75 (м, 1H), 7,78-7,68 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,30 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 6,92 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,68-6,61 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,48 (д, J=8,7 Гц, 2H), 4,27 (д, J=8,7 Гц, 2H), 2,90 (с, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 539:

Соединение №	HPMC (ЭС) m/z
532	M+H=567
533	M+H=567
534	M+H=567
537	M+H=566
540	M+H=566

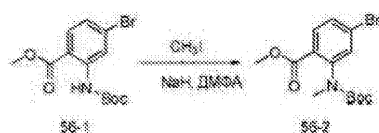
Пример 56. Синтез соединения 541.

1. Синтез промежуточного соединения 56-1



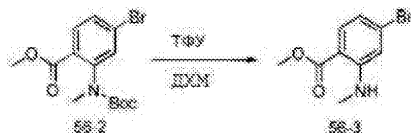
К раствору метил 2-амино-4-бромбензоата (1,5 г, 6,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15,0 мл) прибавляли TEA (2,0 г, 19,8 ммоль, 3,0 экв.), DMAP (797 мг, 6,5 ммоль, 1,0 экв.) и (Boc)₂O (1,7 г, 7,8 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, разбавляли ДХМ (50 мл), дважды промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя PE/EA в качестве элюента, с получением 1,1 г метил-4-бром-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]бензоата (промежуточное соединение 56-1) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 274 (M+H-56).

2. Синтез промежуточного соединения 56-2



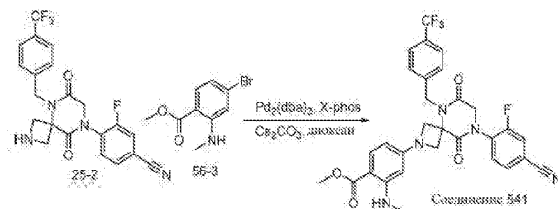
К раствору метил-4-бром-2-[[трет-бутоксикарбонил]амино]бензоата (1,1 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15,0 мл) прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 160 мг, 4,0 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин при 0°C к данной смеси прибавляли иодметан (521 мг, 3,7 ммоль, 1,1 экв.). Смесь затем перемешивали при комн. темп. в течение ночи, погасили водой и экстрагировали EA (100 мл). Органический слой один раз промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и дважды соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя PE/EA (50/1), в качестве элюента с получением 800 мг метил-4-бром-2-[[трет-бутоксикарбонил](метил)амино]бензоата (промежуточное соединение 56-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) 288 m/z (M+H-56).

3. Синтез промежуточного соединения 56-3



К раствору метил-4-бром-2-[[трет-бутоксикарбонил](метил)амино]бензоата (400 мг, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) прибавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, доводили pH до 9 насыщ. раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали EA (20 мл). Органический слой дважды промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-2-(метиламино)бензоата (промежуточное соединение 56-3) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) 244 m/z (M+H).

4. Синтез соединения 541



К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (100,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) прибавляли метил-4-бром-2-(метиламино)бензоат (80,0 мг, 0,3 ммоль, 1,4 экв.), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (24,0 мг, 0,023 ммоль, 0,10 экв.), X-phos (22,0 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (151,0 мг, 0,5 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп. и очищали препаративной ТСХ

(PE/EtOAc 1:1) с получением смеси, которую очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 мМ NH₄HCO₃) и ACN (50% градиент до 80% в течение 8 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 80 мг метил-4-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(метиламино)бензоата (соединение 541) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 596 (M+H).

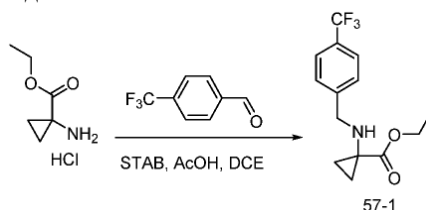
¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,83-7,62 (м, 6H), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,73 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 5,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,52 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,27 (д, J=9,0 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,84 (с, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 541:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
542	M+H=595
543	M+H=596
544	M+H=596
545	M+H=595
546	M+H=596
547	M+H=595

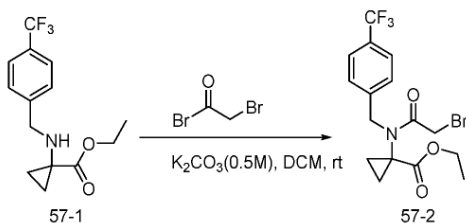
Пример 57. Синтез соединения 550.

1. Синтез промежуточного соединения 57-1



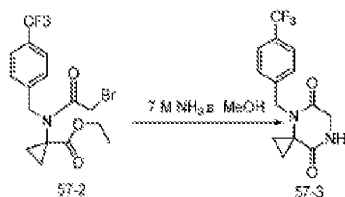
К перемешиваемому раствору этил-1-аминоциклопропан-1-карбоксилата гидрохлорида (1,14 г, 7 ммоль, 1,2 экв.) и 4-(трифторметил)бензальдегида (1,0 г, 6 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (20 мл) прибавляли уксусную кислоту (0,69 г, 11 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 5 мин, к данной смеси прибавляли STAB (1,83 г, 9 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение в течение ночи при комн. темп., разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,48 г (73%) этил-1-((4-(трифторметил)бензил)амино)циклопропан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 57-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 274 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 57-2



К перемешиваемому раствору этил-1-((4-(трифторметил)бензил)амино)циклопропан-1-карбоксилата (1,48 г, 5,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (90 мл) охлаждали до 0°C прибавляли K₂CO₃ (16,2 мл, 0,5 М в воде, 1,5 экв.) и 2-бромацетилбромид (1,31 г, 6 ммоль, 1,2 экв.) по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч при комн. темп., промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением 1,8 г (82%) этил-1-(2-бром-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклопропан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 57-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 394 (M+H).

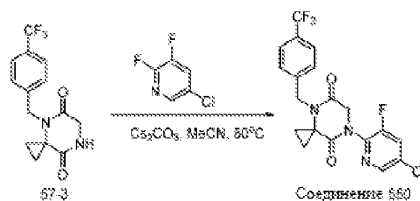
3. Синтез промежуточного соединения 57-3



К перемешиваемому раствору этил-1-(2-бром-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклопропан-1-карбоксилата (1,79 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) прибавляли раствор аммиака (25,0 мл, 7 М в

MeOH). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 1,5 ч при комнатной температуре, концентрировали при пониженном давлении и растирали с ЕА (10 мл) с получением 1,0 г (76%) 4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-диона (промежуточное соединение 57-3) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 299 (M+H).

4. Синтез соединения 550



К перемешиваемому раствору 4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-диона (300,0 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (3 мл) прибавляли Cs_2CO_3 (651,0 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 5 мин при комн. темп. к данной смеси прибавляли 5-хлор-2,3-дифторпиридин (179,3 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при 80°C, охлаждали до комн. темп. фильтровали для удаления Cs_2CO_3 , концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 mM NH_4HCO_3 +0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) и ACN (41% градиент до 71% в течение 8 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 6,7 мг (2%) 7-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-диона (соединение 550) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 428 (M+H).

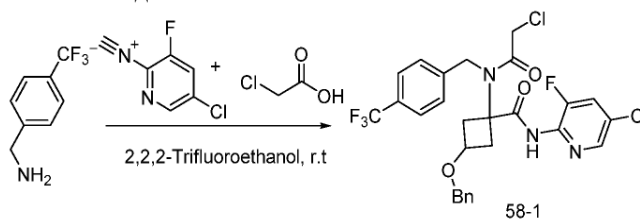
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,48 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,25 (дд, $J=9,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,67 (с, 4H), 1,34 (д, $J=4,4$ Гц, 4H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 550:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
548	M+H=442
554	M+H=444
555	M+H=456
577	M+H=394
616	M+H=408
629	M+H=473
632	M+H=439
660	M+H=406

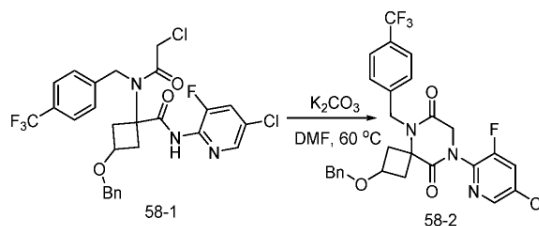
Пример 58. Синтез соединения 574.

1. Синтез промежуточного соединения 58-1



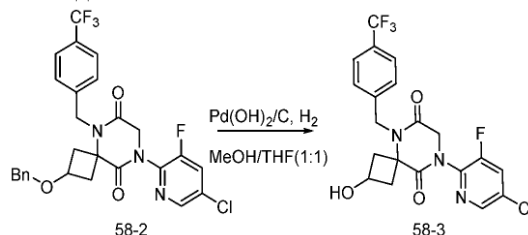
К раствору 3-(бензилокси)циклобутан-1-она (1,80 г, 10,215 ммоль, 1,07 экв.) в 2,2,2-трифторэтаноле (15 мл) прибавляли 1-(4-(трифторметил)фенил)метанамин (1,9 г, 10,8 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 5 мин к данной полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (1,5 г, 9,6 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (994,0 мг, 10,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колонкой C18, элюировали водой (0,5% NH_4HCO_3)/ACN (1:1) с получением 1,5 г 3-(бензилокси)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетидамо)циклобутан-1-карбоксамида (промежуточное соединение 58-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 584 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 58-2



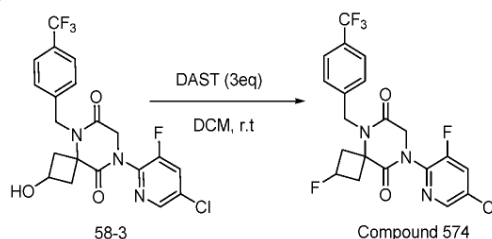
К раствору 3-(бензилокси)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)циклобутан-1-карбоксамид (1,4 г, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15,0 мл) при комн. темп. прибавляли K_2CO_3 (994 мг, 7,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп. и разбавляли водой (30 мл). Осадок собирали, промывали водой и сушили с получением 1,2 г 2-(бензилокси)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (промежуточное соединение 58-2). НРМС (ЭС) m/z 548 (M+H).

3. Синтез промежуточного соединения 58-3



К раствору 2-(бензилокси)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (500 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) и ТГФ (5,0 мл) прибавляли $Pd(OH)_2/C$ (20 мас.%, 250 мг). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч в атмосфере водорода (1 атм, водород из баллона), фильтровали через пробку силикагеля и концентрировали при пониженном давлении с получением 400 мг 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (промежуточное соединение 58-3) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) 458 m/z (M+H).

4. Синтез соединения 574

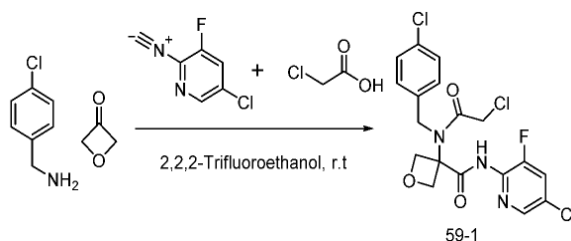


К раствору 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (200,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) прибавляли DAST (211 мг, 1,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка Xselect CSH OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (10% градиент до 50% в течение 9 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 70 мг 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (соединение 574) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 460 (M+H).

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,52 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J=9,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,12-4,80 (м, 3H), 4,61 (с, 2H), 2,99 (с, 2H), 2,71 (д, $J=21,3$ Гц, 2H).

Пример 59. Синтез соединения 575.

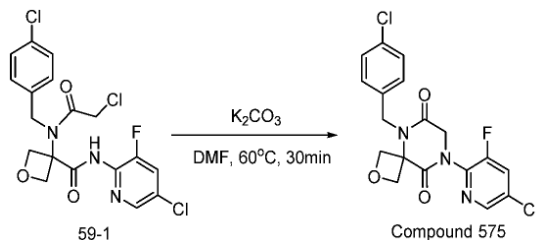
1. Синтез промежуточного соединения 59-1



К раствору 1-(4-хлорфенил)метанамина (497,0 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.) в 2,2,2-трифторэтаноле (10,0

мл) прибавляли 3-оксетанон (254,0 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (500,0 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (331,0 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колонкой C18, элюировали водой (0,05% NH_4HCO_3)/ACN (1:1) с получением 260 мг N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-[2-хлор-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетамидо]оксетан-3-карбоксамида (промежуточное соединение 59-1) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 596 (M+H).

2. Синтез соединения 575



К раствору N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-[2-хлор-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетамидо]оксетан-3-карбоксамида (260,0 мг, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5,0 мл) прибавляли карбонат калия (242,0 мг, 1,7 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин и разбавляли водой (5 мл). Осадки собирали фильтрацией, дважды промывали водой (5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ: Колонка: Колонка Xseiect CSH OBD 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ, NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35% до 65% в течение 9 мин; УФ 254 нм) с получением 60 мг 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-окса-5,8-диаза Spiro[3.5]нонан-6,9-диона (соединение 575) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 410 (M+H).

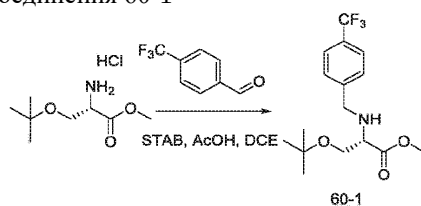
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,52 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=9,6, 2,2 Гц, 1H), 7,47-7,32 (м, 4H), 5,08 (с, 2H), 4,93 (д, J=7,4 Гц, 2H), 4,75 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 575:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
549	M+H=430
551	M+H=444,0
553	M+H= 458
558	M-H=422
572	M+H=513,1
573	M+H=446
576	M+H=396
610	M+H=476
623	M+H=472,0
624	M+H=438
652	M+H=468
663	M+H=434
665	M+H= 418,0
687	M+H=502,0
688	M+H=486,0
689	M+H=534
756	M+H=494,0
757	M+H=390,0
768	M+H=428,0
799	M-H=391
813	M+H=484,0
814	M+H=466,0
815	M+H=434,1
816	M+H=430,1

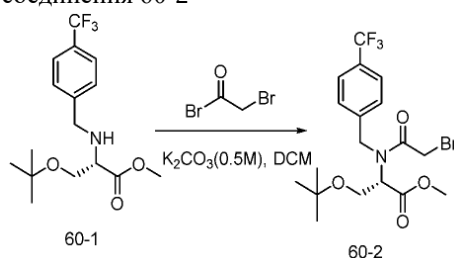
Пример 60. Синтез соединения 857.

1. Синтез промежуточного соединения 60-1



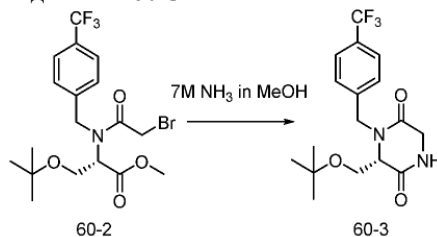
К перемешиваемому раствору метил-О-(трет-бутил)-L-серината гидрохлорида (1,0 г, 4,7 ммоль, 1,0 экв., 1,0 экв.) и 4-(трифторметил)бензальдегида (818 мг, 4,7 ммоль, 1,1 экв.) в DCE (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли AcOH (564 мг, 9,4 ммоль, 2 экв.) и STAB (1,50 г, 7,3 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, нейтрализовали до pH 7 с помощью гидроксида аммония и разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл). Органический слой дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2 г метил-О-(трет-бутил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-L-серината (промежуточное соединение 60-1) в виде светло-желтого масла.

2. Синтез промежуточного соединения 60-2



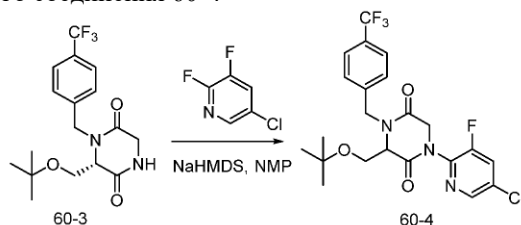
К перемешиваемому раствору метил-О-(трет-бутил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-L-серината (1,2 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (0,5 M, 11 мл, 5,4 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (30 мл) при 0°C по каплям прибавляли бромацетилбромид (869 мг, 4,3 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли CH_2Cl_2 (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,3 г метил-N-(2-бромацетил)-О-(трет-бутил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-L-серината (промежуточное соединение 60-2) в виде светло-желтого масла.

3. Синтез промежуточного соединения 60-3



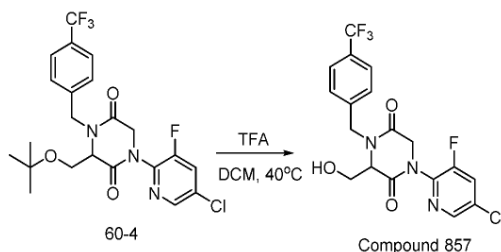
К раствору аммиака (7N в MeOH, 15,0 мл) прибавляли метил-N-(2-бромацетил)-О-(трет-бутил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-L-серината (1,3 г, 2,9 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, концентрировали при пониженном давлении и растирали с этилацетатом (10 мл) с получением 500 мг (S)-6-(трет-бутоксиметил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (промежуточное соединение 60-3) в виде белого твердого вещества.

4. Синтез промежуточного соединения 60-4



К перемешиваемому раствору (S)-6-(трет-бутоксиметил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (500,0 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (6 мл) при 0°C по каплям прибавляли NaHMDS (2 мл, 1 M в ТГФ, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре 15 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-2,3-дифторпиридин (314 мг, 2,1 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией в следующих водных условиях (0,05% NH_4HCO_3): АСН=1:1 с получением 300 мг (44%) 3-(трет-бутоксиметил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (промежуточное соединение 60-4).

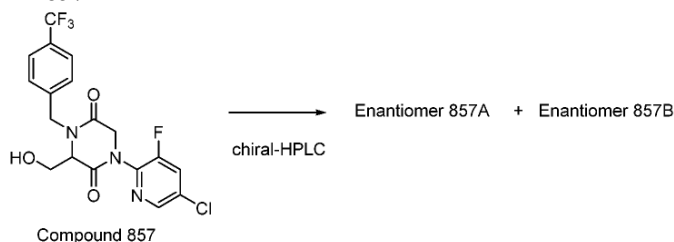
5. Синтез соединения 857



К перемешиваемому раствору 3-(трет-бутоксиметил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (300,0 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (24,0 мл) при комнатной температуре прибавляли ТФУ (6,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка X Bridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: Вода (10 мМ NH₄HCO₃+0,1% NH₃·H₂O) и подвижная фаза В: ACN (30% градиента до 60% в течение 8 мин); детектор УФ 254/220 нм с получением 150 мг 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (соединение 857).

6. Разделение энантимеров соединения 857.

Энантиомеры 857А и 857В



Рацимическую смесь 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (320 мг) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IG, 2 см × 25 см L (5 мкм); подвижная фаза А: Нех (8 мМ NH₃·MeOH) и подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 18 мл/мин; (50% В/А в течение 18 мин); детектор, УФ 254/220 нм с получением 98 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 857А и 91 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 857В.

Энантиомер 857А: ЖХ-МС (ИЭР), m/z 432 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,24 (дт, J=9,5, 2,3 Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 2H), 7,58 (д, J=7,8 Гц, 2H), 5,64-5,54 (м, 1H), 5,06 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=16,1, 2,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,28-4,15 (м, 2H), 3,88-3,80 (м, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,72 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; Нех (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

Энантиомер 857В: ЖХ-МС (ИЭР), m/z 432 (M+H).

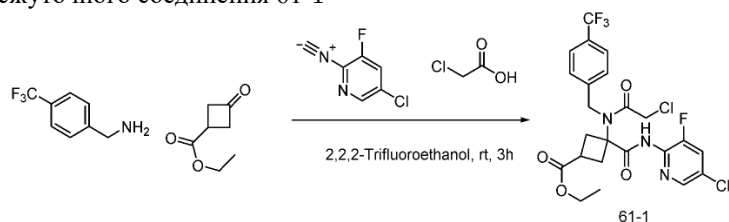
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=9,5, 2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,59 (т, J=4,8 Гц, 1H), 5,06 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,79 (д, J=16,2 Гц, 1H), 4,44 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,27-4,15 (м, 2H), 3,83 (дд, J=5,0, 2,4 Гц, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,61 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; Нех (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 857А и 857В:

Энантиомер №	HPMC (ЭС) m/z	Время удерживания (мин)	Условия разделения ВЭЖХ
862А	M+H=398	1,34	CHIRALPAK ID-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; Нех(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
862В	M+H=398	1,83	

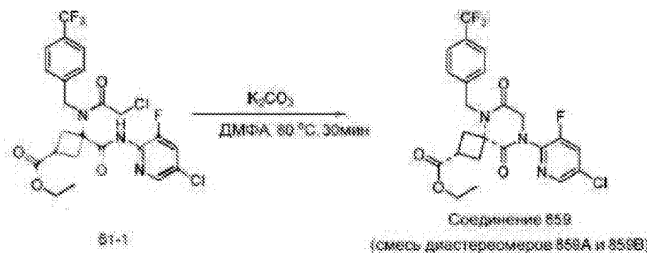
Пример 61. Синтез соединения 859.

1. Синтез промежуточного соединения 61-1



К раствору (4-(трифторметил)фенил)метанамина (2,76 г, 15,73 ммоль, 1,1 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (10,0 мл) прибавляли этил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилат (2,03 г, 14,30 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин, к данной полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (2,53 г, 14,30 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (1,49 г, 15,73 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали ЕА/НЕ с получением 1,6 г (20%) этил-3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 61-1) в виде пены. НРМС (ЭС) m/z 550 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 9,55 (с, 0H), 9,36 (с, 1H), 8,15 (дд, $J=4,5$, 2,1 Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=17,6$, 8,1 Гц, 2H), 7,46 (дд, $J=9,2$, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,09-3,97 (м, 2H), 3,90 (д, $J=10,6$ Гц, 2H), 3,07-2,97 (м, 3H), 2,83 (п, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,74-2,61 (м, 1H), 2,52 (дд, $J=12,3$, 9,6 Гц, 1H), 1,12 (к, $J=6,9$ Гц, 3H).

2. Синтез соединения 859 (смесь диастереомеров 859А и 859В)



К раствору этил-3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (1,5 г, 2,73 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли K_2CO_3 (1,14 г, 8,18 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, разбавляли ЕА (20 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с ЕА/НЕ в качестве элюента с получением соответствующих диастереомеров 859А (680 мг, 49%) и 859В (610 мг, 44%) этил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (т.е. диастереомеры (2r,4r) и (2s,4s)).

Характеристика диастереомера 859А: НРМС (ЭС) m/z 514 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,23 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 3H), 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,01 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,01 (п, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,83-2,72 (м, 2H), 2,63 (дд, $J=12,9$, 9,4 Гц, 2H), 1,12 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). Характеристика диастереомера 859В: НРМС (ЭС) m/z 514 (M+H).

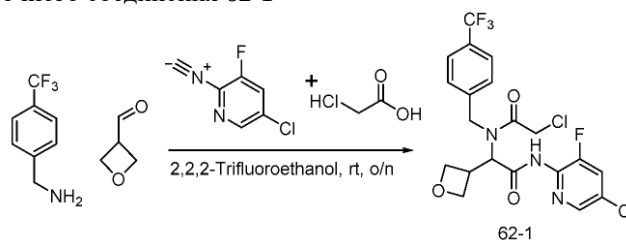
^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,22 (с, 1H), 7,58-7,49 (м, 3H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,00 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,11-3,01 (м, 2H), 3,01-2,87 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 2H), 1,10 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 859:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
860A	M+H=480	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,23 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,28 – 7,18 (м, 2H), 7,12 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,02 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,07 – 2,93 (м, 1H), 2,81 – 2,71 (м, 2H), 2,69 – 2,59 (м, 2H), 1,13 (т, J = 7,1 Гц, 3H)
860B	M+H=480	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,13 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,22 – 3,12 (м, 2H), 3,10 – 2,96 (м, 1H), 2,77 – 2,66 (м, 2H), 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3H)

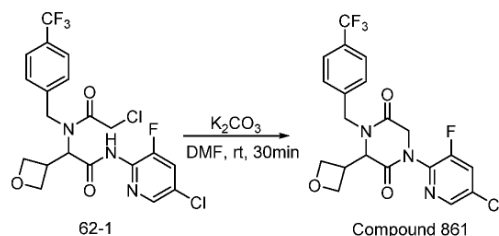
Пример 62. Синтез соединения 861.

1. Синтез промежуточного соединения 62-1



К раствору 1-[4-(трифторметил)фенил]метанамина (15,3 г, 87,1 ммоль, 1,1 экв.) в трифторэтанол (40,0 мл) прибавляли оксетан-3-карбальдегид (7,5 г, 87,1 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (12,4 г, 79,2 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (8,2 г, 87,1 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали РЕ/ЕtОAc (2/1) с получением 33,5 г 2-хлор-N-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(оксетан-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамида (промежуточное соединение 62-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 494 (M+H).

2. Синтез соединения 861



К раствору 2-хлор-N-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(оксетан-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамида (33,5 г, 67,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (350,0 мл) прибавляли карбонат калия (18,9 г, 135,6 ммоль, 2,0 экв.). К полученной смеси перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин прибавляли воду (800 мл). Осадки собирали фильтрацией, дважды промывали водой (400 мл) и сушили в высоком вакууме с получением 26 г 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (соединение 861) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 458 (M+H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 861:

Соединение №	НМС (ЭС) m/z
612	M+H=508
633	M+H=424
636	M+H=432
639	M+H=472
640	M+H=438
645	M+H=454,0
646	M+H=408
647	M+H=426
648	M+H=442
649	M+H=476
650	M+H=440
651	M+H=468
654	M+H=420
655	M+H=434
656	M+H=487
657	M+H=466
661	M+H=513
662	M+H=479
664	M+H= 422,0
666	M+H= 404,0
667	M+H=422,0
668	M+H=442,0
700	M+H=451
706	M+H=398,0
707	M+H=452,0
708	M+H=468,0
714	M+H=404
717	M+H=438
720	M+H=422
724	M+H=418
727	M+H=418
730	M+H=438
733	M+H=400

3. Разделение энантиомеров соединения 861.

Энантиомеры 861А и 861В



Рацемическое соединение 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (26 г, 57 ммоль, 1,0 экв.) отделяли препаративной СФХ в следующих условиях (препаративная SFC80-1): Колонка, CHIRALPAK IC, 3×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, CO₂ (65%) и EtOH - (35%); детектор, УФ 254 нм) с получением 11,4 г (первый элюируемый пик) энантиомера 861А и 11,2 г (второй элюируемый пик) энантиомеров 861В в виде белых твердых веществ.

Характеристика энантиомера 861А, ЖХ-МС (ИЭР), m/z 458 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=9,5, 2,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,84 (дд, J=16,4, 11,0 Гц, 2H), 4,71-4,51 (м, 3H), 4,54-4,38 (м, 2H), 4,37 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=7,9, 6,0 Гц, 1H), 3,76 (г, J=7,7 Гц, 1H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,51 мин (CHIRALPAK IC-U; 0,3 см × 5 см; 1,6 микрон; MtBE

(0,1% DEA): EtOH=60:40 при 0,7 мл/мин).

Характеристика энантиомера 861В, ЖХ-МС (ИЭР), m/z 458 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,84 (дд, J=16,4, 11,1 Гц, 2H), 4,71-4,51 (м, 3H), 4,54-4,38 (м, 2H), 4,38 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=7,9, 6,0 Гц, 1H), 3,76 (г, J=7,8 Гц, 1H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,64 мин (CHIRALPAK IC-U; 0,3 см × 5 см; 1,6 микрон; MtBE (0,1% DEA): EtOH=60:40 при 0,7 мл/мин).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 861А и 861В:

Условия разделения ВЭЖХ

Символ	УСЛОВИЯ ВЭЖХ
I	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
J	CHIRALPAK ID-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
K	CHIRALPAK IA-U; 0,3 см х 5 см; 1,6 микрон; MtBE(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 0,7 мл/мин
L	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1% DEA):MeOH=50:50 при 1 мл/мин
M	CHIRALPAK IG-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
N	CHIRALPAK IC-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
O	CHIRALPAK IC-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 2 мл/мин
P	CHIRALPAK IC-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=1:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
Q	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
R	CHIRALPAK ID-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1% DEA):MeOH=50:50 при 1 мл/мин
S	CHIRAL Целлюлоза-SB; 0,46 см х 10 см; 3 микрон; MtBE(0,1% DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин
T	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
X	CHIRALPAK ID-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z	Время удерживания (мин)	Условия разделения ВЭЖХ
863A	M+H=410	1,982	I
863B	M+H=410	2,875	I
573A	M+H=446	1,196	J
573B	M+H=446	1,640	J
864A	M+H=458	1,111	J
864B	M+H=458	2,081	J
612A	M+H=508	0,899	K
612B	M+H=508	1,179	K
633A	M+H=424	1,038	L
633B	M+H=424	1,94	L
636A	M+H=432	0,97	M
636B	M+H=432	1,33	M
657A	M+H=466	1,29	I
657B	M+H=466	2,30	I
650A	M+H=440	2,17	N
650B	M+H=440	3,16	N
654A	M+H=420	2,18	N
654B	M+H=420	2,90	N
639A	M+H=472	1,77	N
639B	M+H=472	3,10	N
640A	M+H=438	1,34	O
640B	M+H=438	2,02	O
643A	M+H=499	1,38	O
644A	M+H=465	2,28	P
649A	M+H=476	1,55	N
649B	M+H=476	2,86	N
647A	M+H=426	1,47	P
647B	M+H=426	2,55	P
646A	M+H=408	2,24	N
646B	M+H=408	3,46	N
648A	M+H=442	1,52	P
648B	M+H=442	2,64	P
645A	M+H=454	1,01	Q
664A	M+H=422	2,61	N
664B	M+H=422	3,91	N
667A	M+H=422	2,21	N
667B	M+H=422	2,93	N
668A	M+H=442	2,07	N
668B	M+H=442	3,30	N
714A	M+H=404	1,10	R
714B	M+H=404	3,07	R
717A	M+H=438	2,87	S
717B	M+H=438	3,27	S
720A	M+H=422	1,02	R
720B	M+H=422	2,76	R
724A	M+H=418	1,46	X
724B	M+H=418	3,89	X
727B	M+H=418	1,78	T
727A	M+H=418	2,58	T
730A	M+H=438	1,14	Q
730B	M+H=438	2,15	Q
730A	M+H=400	1,31	Q
730B	M+H=400	2,54	Q

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z	Время удерживания (мин)	Условия СФХ
666A	M+N=404	1,39	CHIRALPAK AS-3; 0,3 см x 10 см; 3 микрон; градиент А: CO ₂ ; градиент (В%): MeOH (0,1% DEA); градиент (В%): от 5% до 20% в течение 2 мин, выдержка 1 мин при 20%; при 2 мл/мин
666B	M+N=404	1,83	

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
865A	M+N=446	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (д, J = 2,1 Гц 1H), 8,26 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,52 (т, J = 4,6, Гц, 1H), 5,04 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,64 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 4,41 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,90-3,75 (м, 2 H), 1,53 (д, J = 6,9 Гц, 3H)
888A	M+N=446	(300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (с, 1H), 8,50 (д, J = 2,1 Гц 1H), 8,25 (дд, J = 9,3, 2,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,56 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,52 (шир., 1H), 5,13 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,85 (к, J = 7 Гц, 1H), 4,42 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,92-3,73 (м, 2 H), 1,18 (д, J = 7 Гц, 3H)

Следующие ниже соединения были получены способами, аналогичными методике, описанной для энантиомеров 861A и 861B, и с использованием рацемического 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя вместо оксетан-3-карбальдегида:

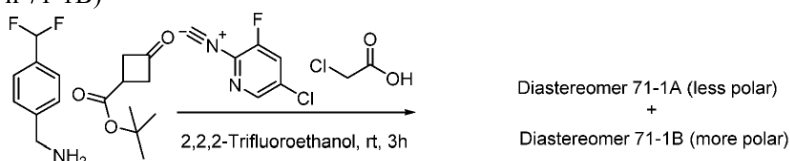
Соединение №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
858A	M+N=446	(400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> ₂) δ 8,21 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,58 – 7,47 (м, 3H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,37 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 16,7, 4,1 Гц, 1H), 4,29 – 4,19 (м, 2H), 4,16 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,91 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 2,57 (с, 1H), 1,27 (дд, J = 6,5, 4,1 Гц, 3H)
858B	M+N=446	(400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> ₂) δ 8,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,57 – 7,46 (м, 3H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,19 (с, 1H), 4,72 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 4,28 – 4,13 (м, 3H), 3,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 3,00 (с, 1H), 1,24 (д, J = 6,6 Гц, 3H)

Следующие ниже соединения были получены способами, аналогичными методике, описанной для энантиомеров 861A и 861B, и с использованием (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя вместо оксетан-3-карбальдегида:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
858C	M+N=446	(400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> ₂) δ 8,21 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,58 – 7,47 (м, 3H), 7,35 (дд, J = 13,0, 8,0 Гц, 2H), 5,18 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 16,7, 3,2 Гц, 1H), 4,24 (дд, J = 16,0, 6,2 Гц, 2H), 4,22 – 4,12 (м, 1H), 3,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 2,28 (с, 1H), 1,27 (д, J = 6,5 Гц, 3H).
858D	M+N=446	(400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> ₂) δ 8,21 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58 – 7,48 (м, 3H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,37 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 4,71 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 4,28 – 4,16 (м, 2H), 4,15 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,90 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 2,76 (с, 1H), 1,27 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 63. Синтез трет-бутил-3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-

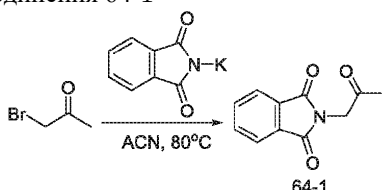
(дифторметил)бензил)ацетидамо)циклобутан-1-карбоксилата (смесь диастереомеров промежуточного соединения 71-1A и 71-1B)



К раствору (4-(дифторметил)фенил)метанамина (1,0 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтаноле (5,0 мл) прибавляли трет-бутил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилат (1,1 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин, к данной полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (1,0 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (0,66 г, 7,0 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали ЕА/НЕ с получением 800 мг (22%) диастереомера промежуточного соединения 71-1A (первый пик, менее полярный) и 1,0 г (28%) диастереомера промежуточного соединения 71-1B (второй пик, более полярный). НРМС (ЭС) m/z 560 (M+H) для обоих изомеров.

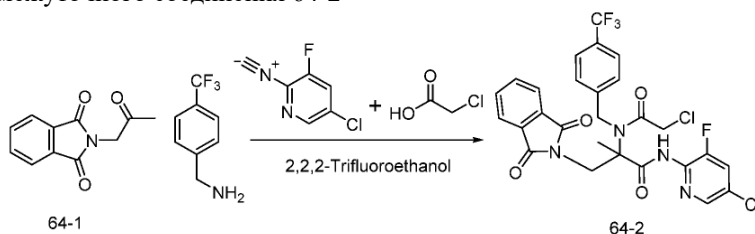
Пример 64. Синтез соединения 630.

1. Синтез промежуточного соединения 64-1



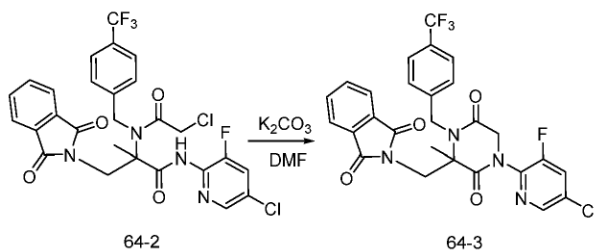
К раствору 1-бромпропан-2-она (5 г, 36,5 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (50 мл) прибавляли 1,3-диоксоизоиндолин-2-ид калия (7,5 г, 40,5 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп. и погасили водой (50 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя РЕ/ЕА (1/2) в качестве элюента, с получением 6,6 г 2-(2-оксопропил)изоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение 64-1) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 204 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 64-2



К раствору 1-[4-(трифторметил)фенил]метанамина (1,7 г, 9,7 ммоль, 1,5 экв.) в трифторэтаноле (10,0 мл) прибавляли 2-(2-оксопропил)изоиндолин-1,3-дион (2,0 г, 9,6 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин, к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (1,0 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (899,4 мг, 9,5 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, концентрировали в вакууме и очищали колонкой С18, элюируя водой (0,5% NH_4HCO_3)/ACN (1/5), с получением 750 мг N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетидамо)-3-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)-2-метилпропанамида (промежуточное соединение 64-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 611 (M+H).

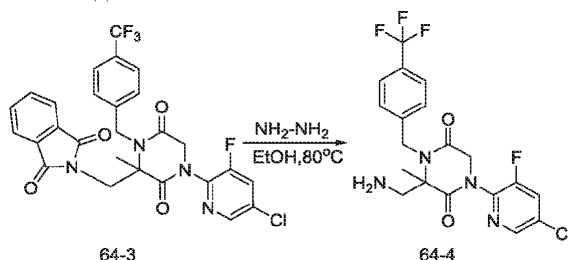
3. Синтез промежуточного соединения 64-3



К раствору N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетидамо)-3-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)-2-метилпропанамида (700,0 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (7,0 мл) прибавляли карбонат калия (317,0 мг, 2,3 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп. и разбавляли водой (15 мл). Осадки со-

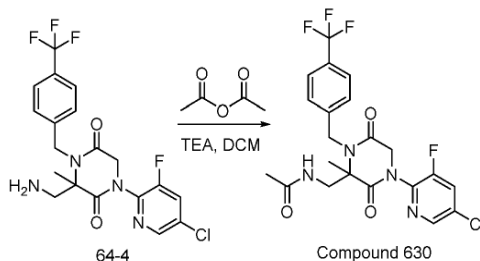
бирали фильтрацией, дважды промывали водой (10 мл), сушили и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EtOAc (4:8) с получением 400 мг 2-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение 64-3) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 575 (M+H).

4. Синтез промежуточного соединения 64-4



К раствору 2-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (320,0 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (5,0 мл) прибавляли $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (83,0 мг, 1,7 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп. фильтровали для удаления твердых веществ, и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг 3-(аминометил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (промежуточное соединение 64-4) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 445 (M+H).

5. Синтез соединения 630



К раствору 3-(аминометил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (200 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) прибавляли уксусный ангидрид (55 мг, 0,54 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (91 мг, 0,9 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 mM NH_4HCO_3 + 0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) и ACN (38% градиент до 60% в течение 9 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 140 мг N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамида (соединение 630) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 487 (M+H).

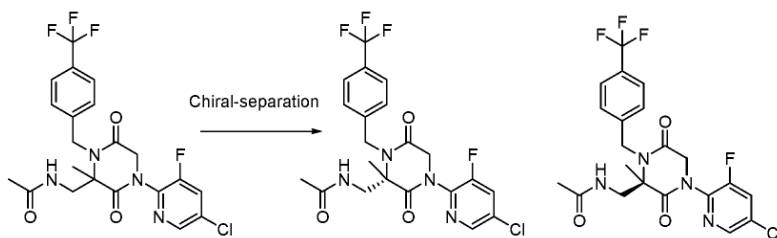
^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,42 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,29 (д, $J=16,7$ Гц, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,58-4,44 (м, 2H), 3,96 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,53 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 1,96 (д, $J=1,5$ Гц, 3H), 1,58-1,51 (м, 3H).

Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 861:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
631	M+H=453

6. Разделение энантиомеров соединения 630.

Энантиомеры 630A и 630B



Рацемическое соединение N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамида (90 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях ((препаративная ВЭЖХ-009): Колонка, CHIRALPAK IE,

2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, 30% EtOH в Hex (8 mM NH₃·MeOH) в течение 15 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением 37 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 630А и 39 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 630В в виде белого твердого вещества.

Характеристика энантиомера 630А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 487 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,29-8,20 (м, 2H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,07 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,64 (д, J=17,0 Гц, 1H), 4,46 (т, J=17,5 Гц, 2H), 3,81 (дд, J=14,1, 7,1 Гц, 1H), 3,37 (дд, J=14,1, 5,4 Гц, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,43 (с, 3H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,33 мин (CHIRALPAK IE-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; Hex (0,1% DEA): EtOH=70:30 при 1 мл/мин).

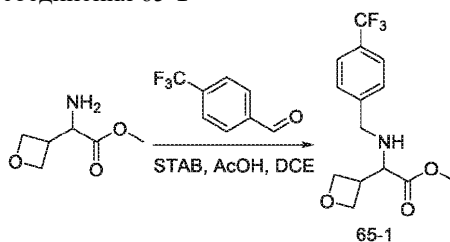
Характеристика энантиомера 630В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 487 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,30-8,20 (м, 2H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,07 (д, J=16,9 Гц, 1H), 4,64 (д, J=17,0 Гц, 1H), 4,46 (т, J=17,5 Гц, 2H), 3,81 (дд, J=14,1, 7,1 Гц, 1H), 3,44-3,33 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,43 (с, 3H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,71 мин (CHIRALPAK IE-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; Hex (0,1% DEA): EtOH=70:30 при 1 мл/мин).

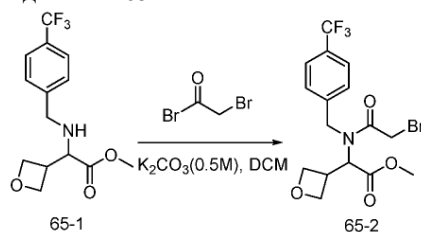
Пример 65. Синтез соединения 691.

1. Синтез промежуточного соединения 65-1



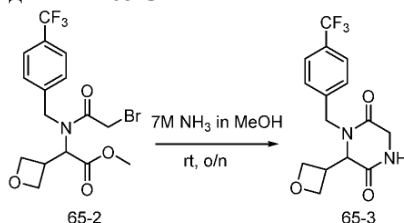
К раствору метил-2-амино-2-(оксетан-3-ил)ацетата (3,0 г, 20,7 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (60,0 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (3,6 г, 21 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин к данной смеси прибавляли AcOH (2,50 г, 41,631 ммоль, 2,01 экв.) и STAB (8,80 г, 41,521 ммоль, 2,01 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, доводили pH до 8 гидроксидом аммония (200 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (300 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колонкой C18, элюируя водой (0,5% NH₄HCO₃)/ACN (1:1), с получением 5,2 г метил-2-(оксетан-3-ил)-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетата (промежуточное соединение 65-1) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 304 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 65-2



К раствору метил-2-(оксетан-3-ил)-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетата (5,0 г, 16,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (100 мл) при 0°C прибавляли K₂CO₃ (0,5 М, 49 мл, 24,6 ммоль, 1,5 экв.) и бромацетилбромид (4,0 г, 19,8 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и дважды экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 7,1 г метил-2-(2-бром-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетамидо)-2-(оксетан-3-ил)ацетата (промежуточное соединение 65-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 424 (M+H).

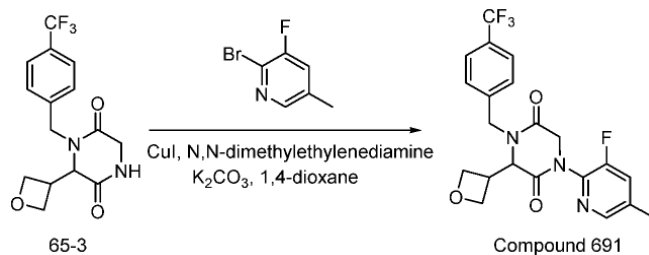
3. Синтез промежуточного соединения 65-3



К метил-2-(2-бром-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетамидо)-2-(оксетан-3-ил)ацетату (7,0 г, 16,5 ммоль, 1,0 экв.) в круглодонной колбе прибавляли NH₃ в MeOH (70,0 мл, 7 М). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали в вакууме и растирали с этилацетатом (100 мл) с полу-

чением 5,7 г 6-(оксетан-3-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (промежуточное соединение 65-3) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 329 (M+H).

4. Синтез соединения 691

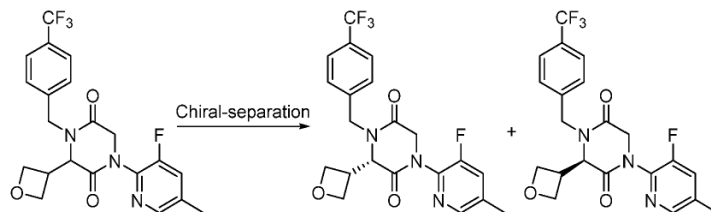


К раствору 6-(оксетан-3-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (120,0 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4 мл) при комн. темп. прибавляли (2-аминоэтил)диметиламин (18,0 мг, 0,21 ммоль, 0,56 экв.), 2-бром-3-фтор-5-метилпирдин (102,1 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.), CuI (36,2 мг, 0,19 ммоль, 0,5 экв.) и K_2CO_3 (150,0 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 115°C в течение 2 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп., разбавляли водой (10 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (43% градиент 45% в течение 9 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 100 мг 1-(3-фтор-5-метилпирдин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (соединение 691) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 438 (M+H).

1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,00 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,842-4,897 (м, 1H), 4,76 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,68-4,55 (м, 3H), 4,55-4,39 (м, 3H), 3,78 (дт, $J=17,4, 8,4$ Гц, 1H), 2,42 (д, $J=0,8$ Гц, 3H).

5. Разделение энантиомеров соединения 691.

Энантиомеры 691A и 691B



Рацемическое соединение 1-(3-фтор-5-метилпирдин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (80 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях ((Препаративная ВЭЖХ-009): Колонка, CHIRALPAK IE, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, 40% EtOH в МТВЕ (8 мМ $NH_3 \cdot MeOH$) в течение 19 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением 25 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 691A и 17 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 691B в виде белых твердых веществ.

Характеристика энантиомера 691A. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 438 (M+H).

1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,00 (д, $J=15,9$ Гц, 1H), 4,84-4,89 (м, 1H), 4,76 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,68-4,56 (м, 3H), 4,56-4,40 (м, 3H), 3,86-3,72 (м, 1H), 2,42 (с, 3H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,16 мин (CHIRALPAK IE-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; МТВЕ (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

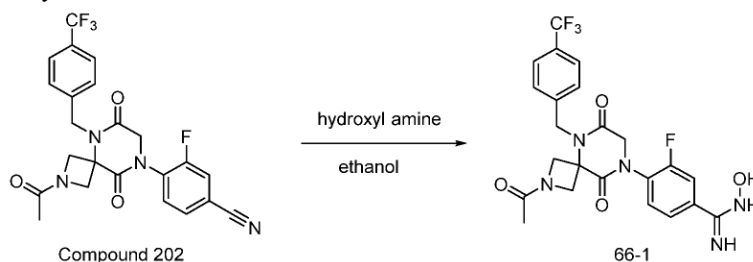
Характеристика энантиомера 691B. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 438 (M+H).

1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,00 (д, $J=15,9$ Гц, 1H), 4,84-4,89 (м, 1H), 4,76 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,68-4,55 (м, 3H), 4,55-4,40 (м, 3H), 3,86-3,72 (м, 1H), 2,42 (с, 3H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,76 мин (CHIRALPAK IE-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; МТВЕ (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

Пример 66. Синтез соединения 701.

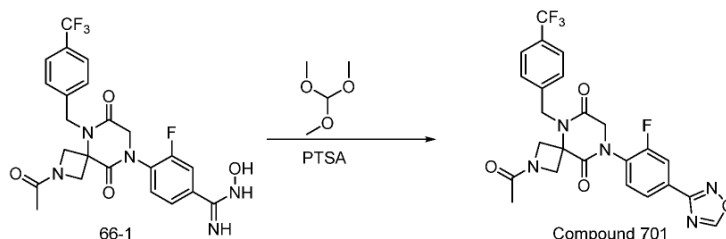
1. Синтез промежуточного соединения 66-1



К суспензии соединения 202 (3,0 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20,0 мл) прибавляли гидроксил-амин (2,0 мл, 50 мас.% в воде). После перемешивания при комн. темп. в течение ночи, осадок собирали фильтрацией, промывали дополнительным количеством воды и сушили с получением 1,6 г (50%) 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фтор-N-гидроксибензимидамида (промежуточное соединение 66-1) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 508 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,87 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,60 (дт, $J=19,1, 8,2$ Гц, 5H), 5,97 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,56 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,38 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,04 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 1,75 (с, 3H).

2. Синтез соединения 701



К раствору 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фтор-N-гидроксибензимидамида (100 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в триметоксиметане (1,0 мл) при комн. темп. прибавляли PTSA (3,39 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комн. темп., концентрировали досуха и растирали с ACN (5,0 мл). Твердое вещество собирали и сушили с получением 81 мг (79%) 2-ацетил-8-(2-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (соединение 701). НРМС (ЭС) m/z 518,1 (M+H).

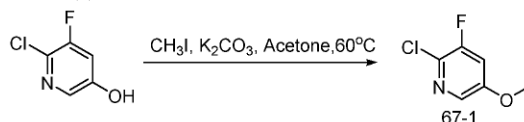
^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,90 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=16,1, 9,6$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,60-7,51 (м, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,21 (д, $J=16,5$ Гц, 1H), 5,00 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,27 (дд, $J=20,0, 9,9$ Гц, 2H), 1,86 (д, $J=1,7$ Гц, 3H).

Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 701:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
702	M+H=532,0

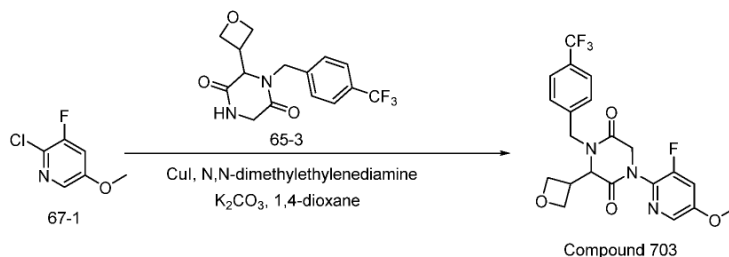
Пример 67. Синтез соединения 703.

1. Синтез промежуточного соединения 67-1



К раствору 6-хлор-5-фторпиридин-3-ола (500,0 мг, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли K_2CO_3 (697,9 мг, 5,1 ммоль, 1,5 экв.) и иодметан (524,4 мг, 3,7 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли водой (20 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 500 мг 2-хлор-3-фтор-5-метоксипиридина (промежуточное соединение 67-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 162 (M+H).

2. Синтез соединения 703



К раствору 6-(оксетан-3-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (150,0 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) при комн. темп. прибавляли иодид меди(I) (45,3 мг, 0,24 ммоль, 0,5 экв.), 2-хлор-3-фтор-5-метоксипиридин (112,2 мг, 0,7 ммоль, 1,5 экв.), (2-аминоэтил)диметиламин (22,6 мг, 0,26 ммоль, 0,56 экв.) и K_2CO_3 (187,6 мг, 1,36 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., отфильтровали твердью, разбавляли водой (10 мл) и дважды экстрагировали ЕА (10 мл).

Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями ((SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и АСН (40% градиент до 48% в течение 9 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 100 мг 1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (соединение 703) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 454 (M+H).

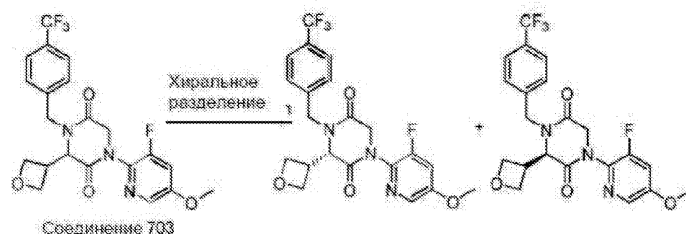
1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,08 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,42 (дд, J=10,9, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,83-4,69 (м, 2H), 4,69-4,35 (м, 6H), 3,93 (с, 3H), 3,86-3,69 (м, 1H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 703:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
691	M+H=438
711	M+H=490
723	M+H=416,1
736	M+H=449
747	M+H=457
758	M+H=400
761	M+H=418
769	M+H=420
772	M+H=438
775	M+H=438

5. Разделение энантиомеров соединения 703.

Энантиомеры 703А и 703В



Рацемическое соединение 1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (80 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (флэш-хроматография высокого давления Ageia): Колонка, CHIRALPAK IC, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Нех:ДХМ=3:1 и ЕтОН (1/1 в течение 19 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 28 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 703А и 28 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 703В в виде белых твердых веществ.

Характеристика энантиомера 703А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 454 (M+H).

1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,42 (дд, J=11,0, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,82 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,75 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,68-4,55 (м, 3H), 4,49 (дд, J=12,6, 8,6 Гц, 2H), 4,47-4,36 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,79 (дк, J=16,2, 7,8 Гц, 1H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,99 мин (CHIRALPAK IC-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон;

(Hex:ДХМ=3:1)(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

Характеристика энантиомера 703В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 454 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,42 (дд, J=11,0, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,85-4,68 (м, 2H), 4,68-4,55 (м, 3H), 4,54-4,32 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,79 (дк, J=16,2, 7,8 Гц, 1H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,63 мин (CHIRALPAK IC-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

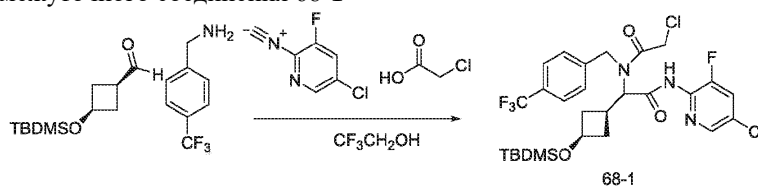
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 703А и 703В:

Условия разделения ВЭЖХ

Символ	УСЛОВИЯ ВЭЖХ			
Q	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин			
U	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=65:35 при 1 мл/мин			
Энантиомер №	НРМС (ЭС) m/z	Время удерживания (мин)	ВЭЖХ	
691A	M+H=438	1,16	Q	
691B	M+H=438	2,76	Q	
711A	M+H=490	2,30	S	
711B	M+H=490	2,92	S	
281A	M+H=457	1,20	T	
281B	M+H=457	1,63	T	
747A	M+H=457	0,79	U	
747B	M+H=457	1,66	U	
758A	M+H=400	2,43	T	
758B	M+H=400	4,44	T	
761A	M+H=418	1,41	U	
761B	M+H=418	3,37	U	
769A	M+H=420	1,56	Q	
769B	M+H=420	4,19	Q	
772A	M+H=438	1,23	L	
772B	M+H=438	3,21	L	
775A	M+H=438	1,32	Q	
775B	M+H=438	3,32	Q	

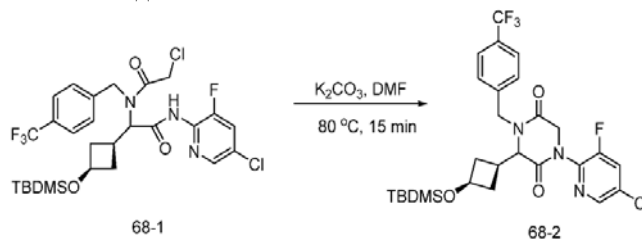
Пример 68. Синтез соединения 739.

1. Синтез промежуточного соединения 68-1



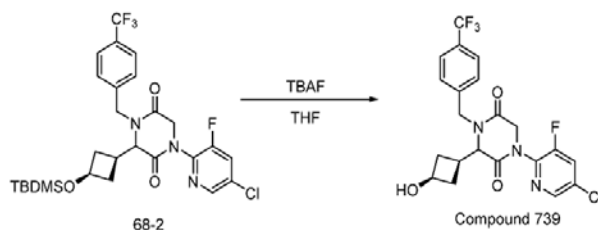
Смесь (7s,3s)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутан-1-(680 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) и (4-(трифторметил)фенил)метанамина (556 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (8,0 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. К данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (500 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлоруксусную кислоту (300 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, выпаривали, очищали 20% ЕА/Hex с получением 933 мг (47%) 2-((1s,3s)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)ацетида (промежуточное соединение 68-1). НРМС (ХИ-АД) m/z 623,1 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 68-2



К раствору 2-((1*s*,3*s*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)ацетида (933 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли K_2CO_3 (626 мг, 4,5 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 15 мин, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (100 мл), трижды промывали водой (50 мл) и один раз соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 760 мг (87%) 3-((1*s*,3*s*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (промежуточное соединение 68-2) в виде белой пены. НРМС (ХИАД) m/z 586,1 (M+H).

3. Синтез соединения 739

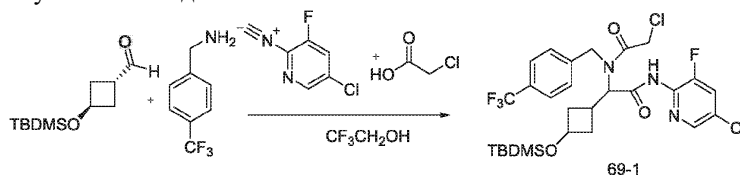


К раствору 3-((1*s*,3*s*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (760 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) прибавляли TBAF (2,59 мл 1,0 М в ТГФ, 2,59 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, погасили насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (30 мл) и разбавляли ДХМ (125 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (75 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали силикагелем, используя градиент от 0-100% ЕА/Нех с получением 420 мг (69%) 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (соединение 739) в виде белой пены. (НРМС (ХИАД) m/z 472,0 (M+H).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,49 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J=9,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 5,10-5,01 (м, 2H), 4,75 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,37 (дд, $J=17,0, 13,5$ Гц, 2H), 4,05 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H), 2,35-2,14 (м, 3H), 1,76 (м, 2H).

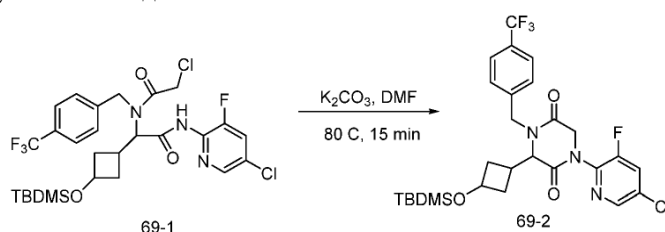
Пример 69. Синтез соединения 740.

1. Синтез промежуточного соединения 69-1



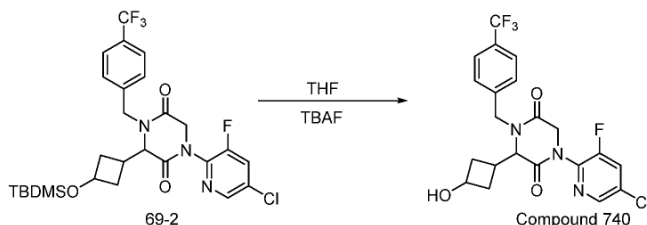
Смесь (1*r*,3*r*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутан-1-карбальдегида (680 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) и (4-(трифторметил)фенил)метанамина (556 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтаноле (8,0 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. К данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (500 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлоруксусную кислоту (300 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, выпаривали, очищали 20% ЕА/Нех с получением 1,2 г (59%) 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)ацетида (промежуточное соединение 69-1; рацемическая смесь цис- и транс-изомера) в виде белой пены. НРМС (ХИАД) m/z 623,1 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 69-2



К раствору 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)ацетида (1,2 г, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли K_2CO_3 (781 мг, 5,6 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 мин, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (100 мл), трижды промывали водой (50 мл) и один раз соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 988 мг (90%) 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (промежуточное соединение 69-2; рацемическая смесь цис- и транс-изомеров) в виде белой пены. НРМС (ХИАД) m/z 586,1 (M+H).

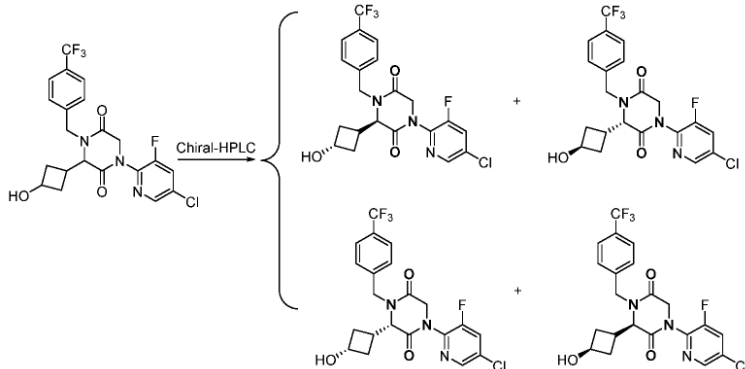
3. Синтез соединения 740



К раствору 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (988 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) прибавляли TBAF (3,37 мл 1,0 М в ТГФ, 3,37 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, погасили насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (30 мл) и разбавляли ДХМ (125 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (75 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали силикагелем, используя градиент от 0% ЕА/Нех до 100% ЕА/Нех с получением 530 мг (66%) 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (соединение 740; 1:1 смесь цис- и транс-изомеров) в виде белой пены. НРМС (ХИАД) m/z 472,0 (M+H).

4. Разделение стереоизомеров соединения 740.

Стереоизомеры 740A, 740B, 740C и 740D



Стереоизомеры 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)-пиперазин-2,5-диона (796 мг) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IG, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, гексан (8 мМ $NH_3/MeOH$) и EtOH (выдержка 35% EtOH в течение 18 мин); детектор, УФ 254 нм/220 нм) с получением 150 мг стереоизомера 740C, 96 мг стереоизомера 740D и 250 мг смеси стереоизомера 740A и стереоизомера 740B, который дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ в следующих условиях; колонка CHIRALPAK IG 20×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, гексан (8 мМ $NH_3/MeOH$) и EtOH (выдержка 35% EtOH в течение 18 мин); детектор, УФ 254 нм/220 нм) с получением 63 мг стереоизомера 740B и 118 мг стереоизомера 740A в виде белых твердых веществ.

Характеристика стереоизомера 740A. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 472 (M+H).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,47 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J=9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,12-5,00 (м, 2H), 4,74 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,36 (дд, $J=16,3, 9,8$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,86 (к, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,22 (дп, $J=17,1, 6,6$ Гц, 3H), 1,73 (к, $J=9,4$ Гц, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,85 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

Характеристика стереоизомера 740B. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 472 (M+H).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,47 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,25 (дд, $J=9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,09-4,97 (м, 2H), 4,78 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,18 (т, $J=8,7$ Гц, 2H), 2,95 (с, 1H), 2,23 (с, 2H), 1,87 (тд, $J=8,8, 4,4$ Гц, 2).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,82 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

Характеристика стереоизомера 740С. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 472 (M+H).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,47 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J=9,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,11-5,00 (м, 2H), 4,74 (д, $J=16,9$ Гц, 1H), 4,36 (дд, $J=16,3, 10,0$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,87 (п, $J=7,1$ Гц, 1H), 2,35-2,12 (м, 2H), 2,20 (с, 1H), 1,73 (к, $J=9,4$ Гц, 2H).

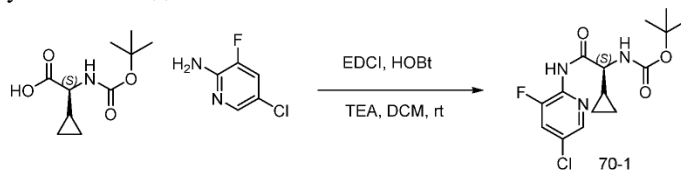
Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,56 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

Характеристика стереоизомера 740D. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 472 (M+H), ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,47 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,25 (дт, $J=9,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,09-4,97 (м, 2H), 4,78 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,24-4,12 (м, 2H), 2,95 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,28-2,17 (м, 2H), 1,94-1,80 (м, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,98 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрона; MtBE (0,1% DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

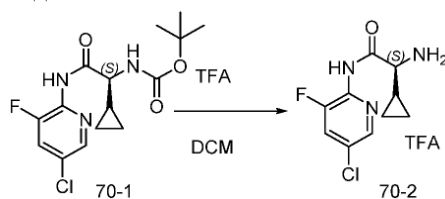
Пример 70. Синтез соединения 750.

1. Синтез промежуточного соединения 70-1



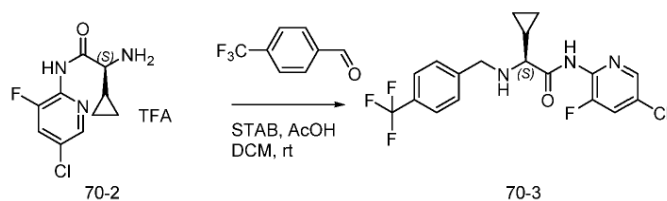
К раствору (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилуксусной кислоты (1,0 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50,0 мл) прибавляли EDCI (1,8 г, 9,3 ммоль, 2,0 экв.), HOBT (0,63 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (1,3 мл, 9,3 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 5 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фторпиридин-2-амин (0,8 г, 5,6 ммоль, 1,2 экв.). Смесь продолжали перемешивать в течение в течение ночи, концентрировали досуха, разбавляли ЕА, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали силикагелем, используя ЕА/НЕ в качестве элюента, с получением 730 мг (46%) трет-бутил-(S)-2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтилкарбамата (промежуточное соединение 70-1) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 344,1 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 70-2



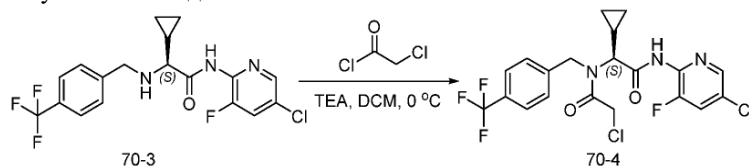
К раствору трет-бутил-(S)-2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтилкарбамата (560 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали досуха с получением 550 мг (98%) (S)-2-амино-N-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-циклопропилацетамида 2,2,2-трифторацетата (промежуточное соединение 70-2). НРМС (ЭС) m/z 244,0 (M+H).

3. Синтез промежуточного соединения 70-3



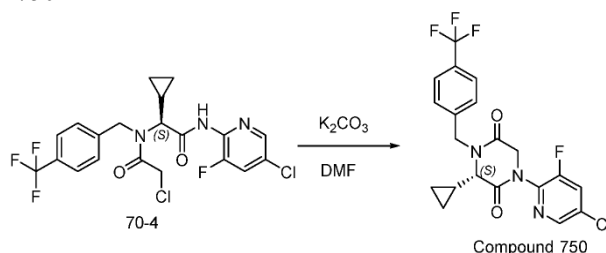
К раствору (S)-2-амино-N-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-циклопропилацетамида 2,2,2-трифторацетата (280 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (177 мг, 1,0 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 5 мин к данной смеси прибавляли СТАВ (497 мг, 2,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь выдерживали в течение 4 ч при комн. темп., погасили добавлением HCl (1N) до тех пор, пока pH достиг 1-2, перемешивали в течение 10 мин, подщелачивали pH 9-10 насыщ. раствором гидрокарбоната натрия и пять раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , концентрировали и очищали силикагелем, используя градиент 20-100% ЕА/НЕ в качестве элюента, с получением 300 мг (95%) (S)-N-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-циклопропил-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетамида (промежуточное соединение 70-3). НРМС (ЭС) m/z 402 (M+H).

4. Синтез промежуточного соединения 70-4



К раствору (S)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-циклопропил-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)-ацетамида (300 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли 2-хлорацетилхлорид (110 мг, 1,0 ммоль, 1,3 экв.) и TEA (0,2 мл, 1,5 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, погасили насыщ. раствором NH_4Cl и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 350 мг (S)-2-хлор-N-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)-N-(4-(трифторметил)бензил)-ацетамида (промежуточное соединение 70-4). НРМС (ЭС) m/z 478 (M+H).

5. Синтез соединения 750



К раствору (S)-2-хлор-N-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамида (350 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли K_2CO_3 (204 мг, 1,5 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, охлаждали, разбавляли ЕА, фильтровали через целит, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде оба с 0,1% муравьиной кислотой в течение 30 мин) с получением 34 мг (10% за две стадии) (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-циклопропил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (соединение 750). НРМС (ЭС) m/z 442 (M+H).

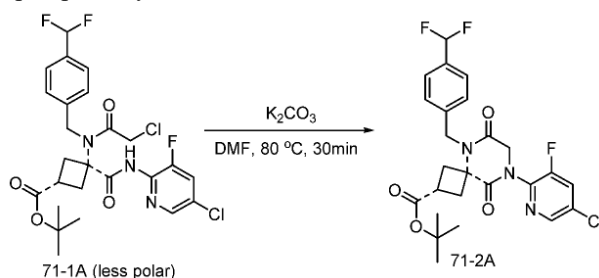
^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,22 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 3H), 7,34 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,18 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,45-4,29 (м, 2H), 3,25 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 1,15-1,02 (м, 1H), 0,67-0,45 (м, 3H), 0,38-0,27 (м, 1H).

Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 750:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
751	M+H=392,0

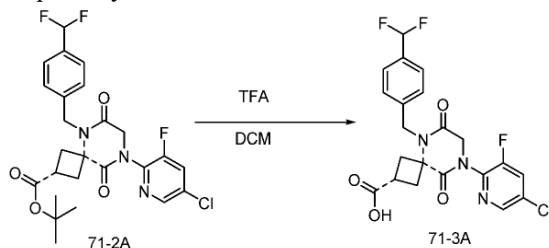
Пример 71. Синтез диастереомера 875A.

1. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-2A



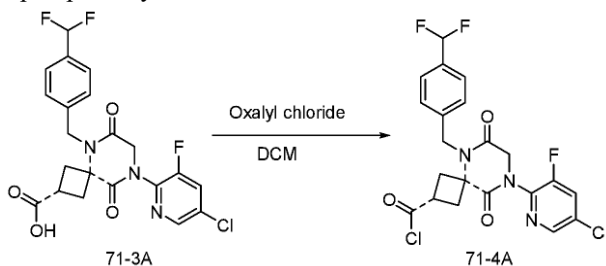
К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-1A (800 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3,0 мл) при комн. темп. прибавляли K_2CO_3 (397 мг, 2,9 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп., фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 40-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 510 мг, 68% диастереомера трет-бутил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (диастереомера промежуточного соединения 71-2A). НРМС (ЭС) m/z 468 (M+H-tBu). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

2. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-3А



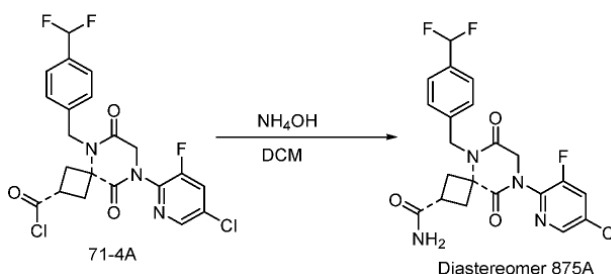
К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-2А (510 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением соответствующей кислоты в виде диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоновой кислоты (диастереомера промежуточного соединения 71-3А), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

3. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-4А



К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-3А (455 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли оксалилхлорид (1,0 мл) и одну каплю ДМФА. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбонилхлорида (диастереомера промежуточного соединения 71-4А), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

4. Синтез диастереомера 875А



К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-4А (472 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли гидроксид аммония (1,0 мл, 30 мас.%). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, диаметр 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 121 мг (27% за три стадии) диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид (диастереомер 875А). НРМС (ЭС) m/z 467 (M+H).

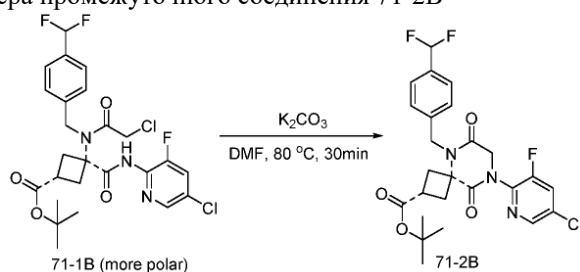
^1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,36 (с, 1H), 7,71-7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,70 (т, $J=56,4$ Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,04 (п, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,90-2,76 (м, 4H), 2,01 (с, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для диастереомера 875А:

Диастереомер №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
870A	M+H=499	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,59 (м, 3H), 7,45 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,47 (шир., 1H), 5,20 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,05 – 2,69 (м, 8H).
871A	M+H=513	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,37 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,61 (м, 3H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,41 – 3,27 (м, 1H), 2,92 (д, J = 5,6 Гц, 6H), 2,84 (д, J = 8,9 Гц, 4H).
872A	M+H=451	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,03 (п, J = 8,5 Гц, 1H), 2,83 (т, J = 7,3 Гц, 4H).
873A	M+H=465	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,23 (с, 1H), 7,57 – 7,50 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,14 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 2,84 – 2,68 (м, 3H), 2,71 – 2,59 (м, 5H).
874A	M+H=479	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,23 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,9, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,19 (п, J = 8,7 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,78 (д, J = 0,9 Гц, 3H), 2,70 (д, J = 8,8 Гц, 4H).
876A	M+H=435,0	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,23 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,13 (м, 2H), 6,94 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 5,30 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 2,97 – 2,84 (м, 1H), 2,79 – 2,63 (м, 4H).

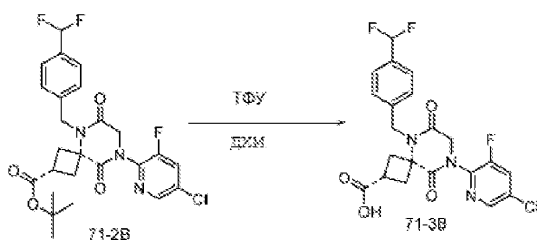
Пример 72. Синтез диастереомера 875B.

1. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-2B



К раствору диастереомера 71-2B промежуточного соединения (1000 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3,0 мл) при комн. темп. прибавляли K₂CO₃ (497 мг, 3,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп., фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 40-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 680 мг, 72% диастереомера трет-бутил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (диастереомера промежуточного соединения 71-2B). НРМС (ЭС) m/z 524 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

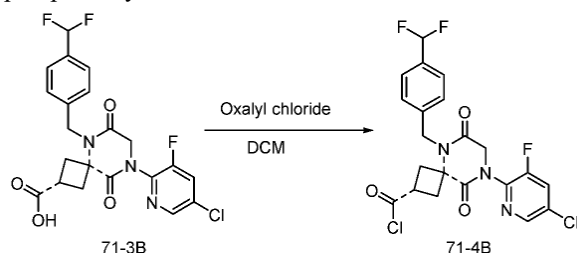
2. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-3B



К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-2B (680 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ

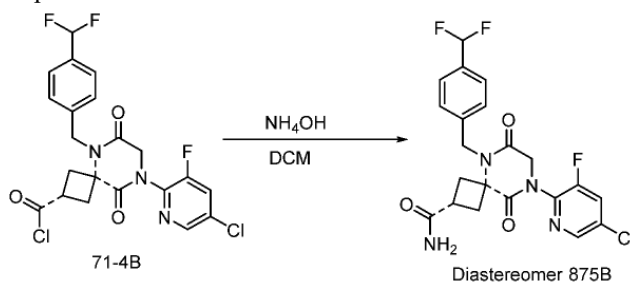
(5,0 мл) при комн. темп. прибавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением соответствующей кислоты в виде диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоновой кислоты (диастереомера промежуточного соединения 71-3В), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

3. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-4В



К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-3В (606 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли оксалилхлорид (1,0 мл) и одну каплю ДМФА. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением соответствующего хлорангидрида кислоты в виде диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбонилхлорида (диастереомера промежуточного соединения 71-4В), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

4. Синтез диастереомера 875В



К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-4В (626 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли гидроксид аммония (1,5 мл, 30 мас.%). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, диаметр 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 340 мг (57% за три стадии) диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид (диастереомер 875В). НРМС (ЭС) m/z 467 (M+H).

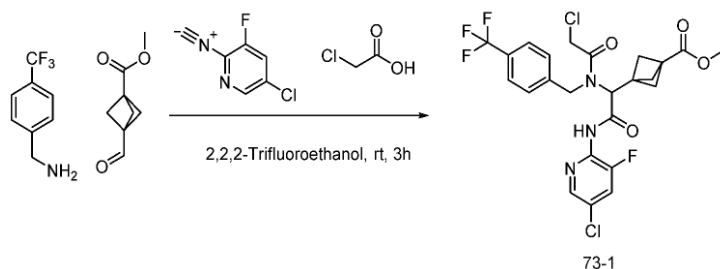
¹H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d₂) δ 8,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,41 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,71 (т, J=56,4 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,22-3,11 (м, 2H), 3,10-2,96 (м, 1H), 2,82-2,71 (м, 2H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для диастереомера 875В:

Диастереомер №	НМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
870B	M+H=499	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (м, 3H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,21 – 3,11 (м, 2H), 3,09 – 2,96 (м, 1H), 2,79 – 2,65 (м, 5H).
871B	M+H=513	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,34 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,72 – 7,61 (м, 3H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,28 (дд, J = 13,8, 8,0 Гц, 2H), 3,00 (п, J = 8,9 Гц, 1H), 2,83 (шир., 6H), 2,65 – 2,54 (м, 2H).
872B	M+H=451	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,23 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (дт, J = 9,0, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,14 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 6,17 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,41 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 3,08 – 2,98 (м, 2H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,70 – 2,59 (м, 2H).
873B	M+H=465	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,35 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,18 – 3,08 (м, 2H), 3,04 – 2,90 (м, 1H), 2,79 – 2,66 (м, 5H).
874B	M+H=479	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,16 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,18 – 3,07 (м, 2H), 2,90 – 2,76 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,53 – 2,42 (м, 2H).
876B	M+H=435,0	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,35 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 8,2, 5,3 Гц, 2H), 7,10 (т, J = 8,5 Гц, 2H), 6,33 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,36 (с, 0H), 4,95 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,20 – 3,10 (м, 2H), 3,07 – 2,93 (м, 1H), 2,83 – 2,72 (м, 2H).
877B	M+H=485	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (м, 3H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,30 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,23 – 3,13 (м, 2H), 3,05 (кд, J = 10,3, 6,8 Гц, 1H), 2,81 – 2,70 (м, 2H).

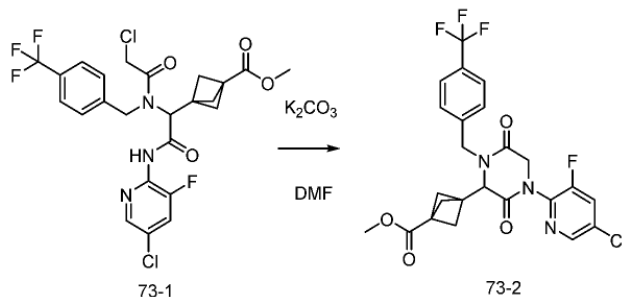
Пример 73. Синтез соединения 784.

1. Синтез промежуточного соединения 73-1



К раствору (4-(трифторметил)фенил)метанамина (568 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (5,0 мл) прибавляли метил-3-формилбикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (500 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин, к данной полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоциано-пиридин (511 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (337 мг, 3,6 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали ЕА/НЕС с получением 1,8 г (99%) метил-3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетиламино)-2-оксоэтил)бикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 73-1) в виде пены. НМС (ЭС) m/z 562 (M+H).

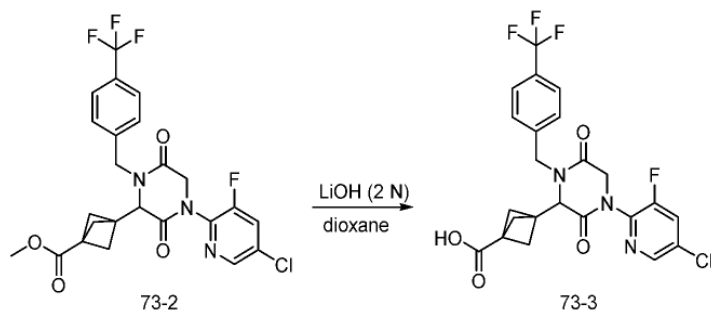
2. Синтез промежуточного соединения 73-2



К раствору метил-3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1,8 г, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли K_2CO_3 (0,9 г, 6,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин, разбавляли ЕА (20 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с АСН с получением 1,2 г (71%) метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 73-2). НРМС (ЭС) m/z 526,1 (M+H).

1H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- d_2) δ 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,68-7,57 (м, 3H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,45 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,04 (с, 1H), 4,01 (д, J=15,3 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,16 (с, 6H).

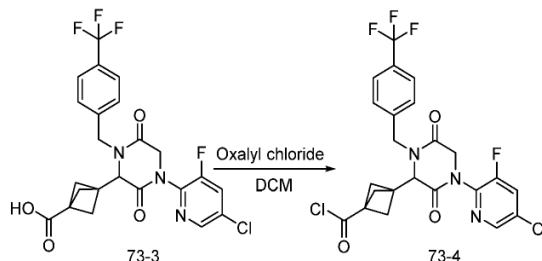
3. Синтез промежуточного соединения 73-3



К раствору метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1,2 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) при комн. темп. прибавляли LiOH (2,3 мл, 2N, 4,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, подкисляли до pH 1-3 и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 1,16 г (99%) 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 73-3). НРМС (ЭС) m/z 512 (M+H).

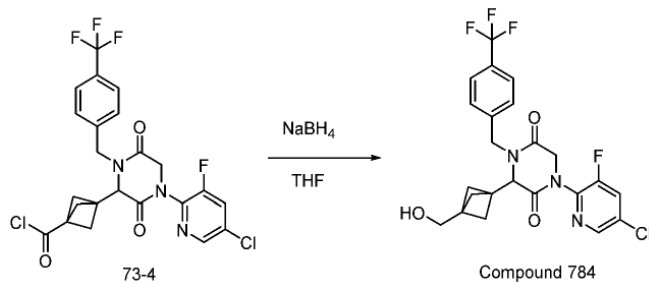
1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,23 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 3H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,43 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,97 (с, 1H), 3,89 (д, J=15,2 Гц, 1H), 2,14 (с, 6H).

4. Синтез промежуточного соединения 73-4



К раствору 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (80 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл) при комн. темп. прибавляли оксалилхлорид (0,5 мл) и одну каплю ДМФА. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорида (промежуточное соединение 73-4), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5. Синтез соединения 784

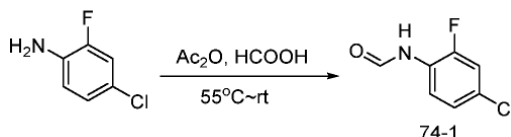


К раствору 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорида (0,16 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6,0 мл) охлаждали до 0°C прибавляли борогидрид натрия (12 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, подкисляли до pH 1-3 с помощью HCl (1N) и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150×21,2 мм, градиент 10-100% ацетонитрила в воде оба с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 14 мг (18% за две стадии) 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (соединение 784). НРМС (ЭС) m/z 498,1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,58-7,46 (м, 3H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,45 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,42 (к, J=15,1 Гц, 2H), 3,95 (с, 1H), 3,89 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,57 (д, J=4,1 Гц, 2H), 1,78 (с, 6H).

Пример 74. Синтез соединения 866.

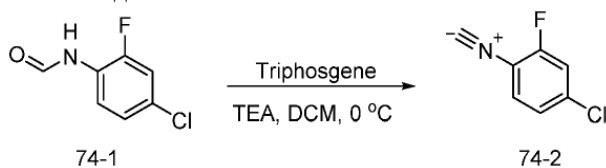
1. Синтез промежуточного соединения 74-1



Смесь Ac₂O (14 г, 137 ммоль, 4,0 экв.) и муравьиной кислоты (154 г, 154 ммоль, 4,5 экв.) перемешивали при 55°C в течение 2 ч. К данной смеси, охлажденной до 0°C, по каплям прибавляли 4-хлор-2-фторанилин (5 г, 34,4 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и растирали с Et₂O с получением 5,3 г (84%) N-(4-хлор-2-фторфенил)формамида (промежуточное соединение 74-1) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 174 (M+H).

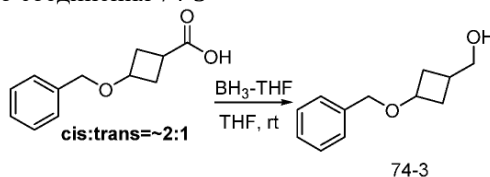
¹H ЯМР (ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,23 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,56-7,36 (м, 1H), 7,25 (ддд, J=8,8, 2,4, 1,3 Гц, 1H).

2. Синтез промежуточного соединения 74-2



К перемешиваемому раствору N-(4-хлор-2-фторфенил)формамида (5,1 г, 29,4 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (9,0 г, 87,9 ммоль, 6 экв.) в ДХМ (100 мл), охлажденному до 0°C, прибавляли трифосген (3,8 г, 12,6 ммоль, 0,43 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям в течение периода 10 мин. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, охлаждали до 0°C, погасили MeOH, концентрировали при пониженном давлении и очищали силикагелем, используя РЕ/ЕА (10/1) в качестве элюента, с получением 13 г (27% чистоты) 4-хлор-2-фтор-1-изоцианобензола (промежуточное соединение 74-2) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 156 (M+H).

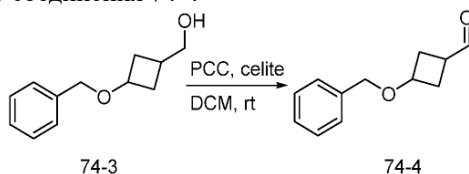
3. Синтез промежуточного соединения 74-3



К перемешиваемому раствору 3-(бензилокси)циклобутан-1-карбоновой кислоты (6,5 г, 31,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл), охлажденному до 0°C, прибавляли BH₃-THF (1 М в ТГФ, 157,6 мл, 157,6 ммоль, 5,0 экв.) по каплям в течение периода 1 ч. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, охлаждали до 0°C, погасили MeOH и концентрировали при пониженном давлении с получением 6,9 г (3-

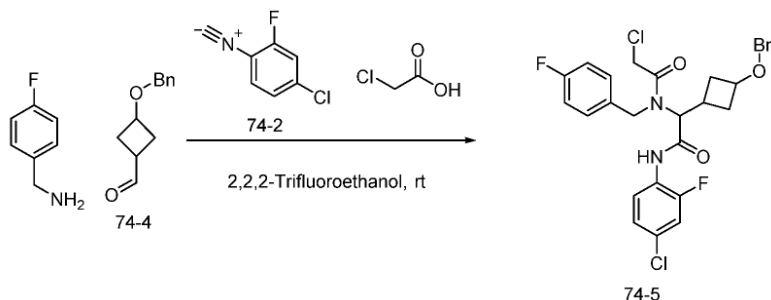
(бензилокси)циклобутил)метанола (промежуточное соединение 74-3) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 193 (M+H).

4. Синтез промежуточного соединения 74-4



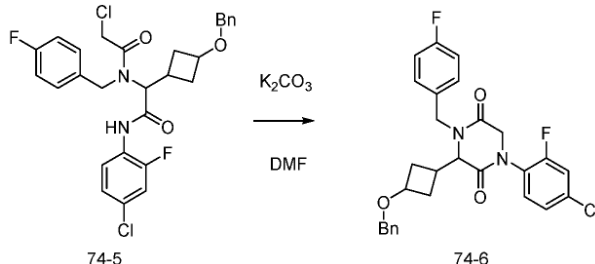
К раствору PCC (11,4 г, 53,1 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (70 мл) прибавляли целит (13 г, 216,3 ммоль, 6,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин к данной смеси прибавляли 3-(бензилокси)циклобутил)метанол (6,8 г, 35,3 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли Et₂O (140 мл), отфильтровали твердое вещество и концентрировали при пониженном давлении с получением 6 г 3-(бензилокси)циклобутан-1-карбальдегида (промежуточное соединение 74-4) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 191 (M+H).

5. Синтез промежуточного соединения 74-5



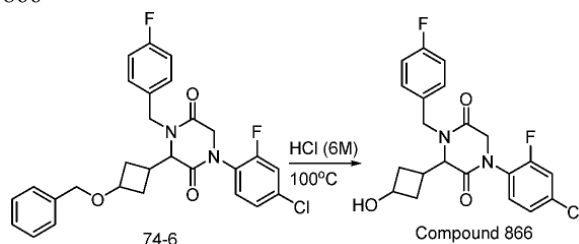
К раствору 4-фторфенилметанамина (441 мг, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (10,0 мл) прибавляли 3-(бензилокси)циклобутан-1-карбальдегид (673 мг, 3,5 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной полученной смеси прибавляли 4-хлор-2-фтор-1-изоцианобензол (1,85 г, 27% чистый, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (331 мг, 3,5 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали ЕА/РЕ (1/6) с получением 1,1 г 2-(3-(бензилокси)циклобутил)-N-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-хлор-N-(4-фторбензил)ацетида)ацетида (промежуточное соединение 74-5) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 562 (M+H).

6. Синтез промежуточного соединения 74-6



К раствору 2-(3-(бензилокси)циклобутил)-N-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-хлор-N-(4-фторбензил)ацетида)ацетида (1,1 г, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15,0 мл) при комн. темп. прибавляли K₂CO₃ (555 мг, 4,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, разбавляли водой (30 мл) и дважды экстрагировали ЕА (30 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 1 г 3-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)пиперазин-2,5-диона (промежуточное соединение 74-6). НРМС (ЭС) m/z 511 (M+H).

7. Синтез соединения 866

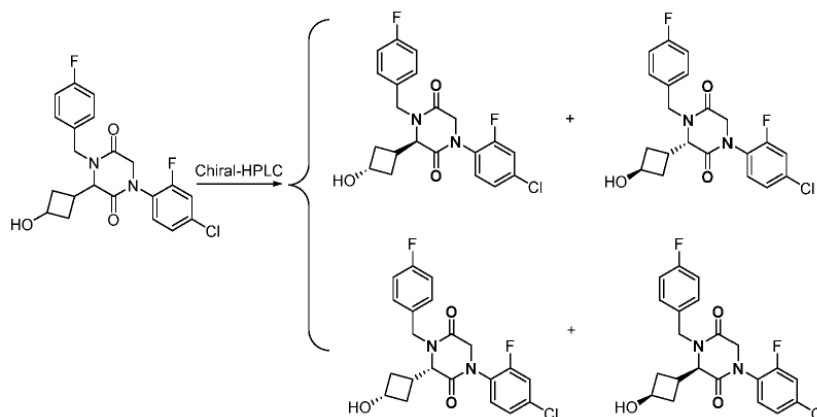


Раствор 3-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)пиперазин-2,5-диона (700 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (6N, 15 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи, охлаждали

до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, доводили pH до 9 гидрокарбонатом натрия и дважды экстрагировали EA (20 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 мМ NH_4HCO_3) и ACN (25% градиент до 50% в течение 8 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 230 мг 1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-диона (соединение 866). НРМС (ЭС) m/z 421 ($M+H$).

8. Разделение стереоизомеров соединения 866.

Сtereoизомеры 866A, 866B, 866C и 866D



Сtereoизомеры 1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-диона (230 мг, 0,55 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IF, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, МТВЕ (10 мМ NH_3/MeOH) и EtOH (выдержка 5% EtOH в течение 13 мин); детектор, УФ 254 нм/220 нм) с получением 86 мг стереоизомера 866A, 23 мг стереоизомер 866D и 100 мг смеси стереоизомера 866B и стереоизомера 866C, которую дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ в следующих условиях; колонка CHIRALPAK IG 20×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, МТВЕ (10 мМ NH_3/MeOH) и EtOH (выдержка 30% EtOH в течение 10 мин); детектор, УФ 254 нм/220 нм) с получением 68 мг стереоизомера 866B и 18 мг стереоизомера 866C в виде белых твердых веществ.

Характеристика стереоизомера 866A. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 421 ($M+H$).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65-7,50 (м, 2H), 7,44-7,32 (м, 3H), 7,22 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,13-4,98 (м, 2H), 4,72 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,09 (д, $J=17,0$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,75 (с, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,90 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; МТВЕ(0,1% DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин).

Характеристика стереоизомера 866B, ЖХ-МС (ИЭР), m/z 421 ($M+H$).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,66-7,50 (м, 2H), 7,44-7,32 (м, 3H), 7,22 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,09 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,21 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 4,09 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,27-2,17 (м, 3H), 1,74 (с, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,5 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; МТВЕ(0,1% DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин).

Характеристика стереоизомера 866C. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 421 ($M+H$).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65-7,49 (м, 2H), 7,44-7,29 (м, 3H), 7,27-7,13 (м, 2H), 5,06-4,94 (м, 2H), 4,77 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,32 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,08 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,94 (дк, $J=9,2$, 4,7, 2,8 Гц, 1H), 2,23 (кд, $J=8,0$, 6,6, 4,7 Гц, 2H), 1,88 (тд, $J=8,8$, 4,5 Гц, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,89 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; МТВЕ(0,1% DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин).

Характеристика стереоизомера 866D. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 421 ($M+H$).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,65-7,50 (м, 2H), 7,44-7,29 (м, 3H), 7,27-7,14 (м, 2H), 5,07-4,94 (м, 2H), 4,77 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,32 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 2,95 (к, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,23 (кд, $J=8,2$, 6,6, 4,5 Гц, 2H), 1,87 (ддд, $J=13,0$, 8,9, 4,2 Гц, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,86 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; МТВЕ(0,1% DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для стереоизомеров 866A, 866B, 866C и 866D:

Номер	УСЛОВИЯ ВЭЖХ	
Q	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин	
V	CHIRALPAK IG-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин	
W	CHIRALPAK IG-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин	
Соединение №	HPMC (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
889A	M+H=530,0	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,44 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,37 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,39 (м, 2H), 4,21 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,94 (дд, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 3,74 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 3,24 – 3,19 (м, 3H), 2,56 – 2,23 (м, 3H), 1,91 (к, J = 10,2 Гц, 2H).
889B	M+H=530,0	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,44 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 5,36 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,69 – 4,45 (м, 2H), 4,25 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,89 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,05 (г, J = 8,4 Гц, 1H), 2,38 – 2,09 (м, 4H).
890A	M+H=436,1	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,36 – 7,25 (м, 2H), 7,16 – 7,05 (м, 2H), 5,28 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,69 – 4,42 (м, 2H), 4,13 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 3,97 – 3,84 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,11 – 2,95 (м, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 2H), 2,23 – 2,07 (м, 2H).
890B	M+H=436,0	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,33 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 7,10 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 5,28 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,65 – 4,43 (м, 2H), 4,12 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 3,93 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 3,73 (тт, J = 7,9, 6,4 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,51 – 2,33 (м, 2H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 1,96 – 1,82 (м, 2H).
891A	M+H=468,1	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,71 (т, J = 56,4 Гц, 1H), 5,36 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 4,66 – 4,46 (м, 2H), 4,22 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 3,98 – 3,85 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,12 – 2,92 (м, 1H), 2,54 – 2,07 (м, 4H).
891B	M+H=468,1	(400 МГц, метиленхлорид-d ₂) δ 8,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,71 (т, J = 56,4 Гц, 1H),

		5,36 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 4,66 – 4,46 (м, 2H), 4,22 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,98 – 3,85 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,12 – 2,92 (м, 1H), 2,54 – 2,07 (м, 4H).
740A	M+H=472	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J = 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,12 – 5,00 (м, 2H), 4,74 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,36 (дд, $J = 16,3, 9,8$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,86 (к, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2,43 – 2,12 (м, 3H), 1,73 (к, $J = 9,4$ Гц, 2H).
740B	M+H=472	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,25 (дд, $J = 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,09 – 4,97 (м, 2H), 4,78 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,18 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,26-2,28 (м, 2H), 1,87 (тд, $J = 8,8, 4,4$ Гц, 2H).
740C	M+H=472	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J = 9,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,11 – 5,00 (м, 2H), 4,74 (д, $J = 16,9$ Гц, 1H), 4,36 (дд, $J = 16,3, 10,0$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,87 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,37 – 2,04 (м, 3H), 1,73 (к, $J = 9,4$ Гц, 2H).
740D	M+H=472	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (т, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,25 (дт, $J = 9,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 5,09 – 4,97 (м, 2H), 4,78 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 2H), 2,95 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2,28 – 2,17 (м, 2H), 1,94 – 1,80 (м, 2H).
892A	M+H=422	(300 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,42 – 7,30 (м, 2H), 7,17 – 7,04 (м, 2H), 5,20 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,25 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,01 (дд, $J = 26,0, 6,9$ Гц, 2H), 2,50 – 2,26 (м, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,87 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H).

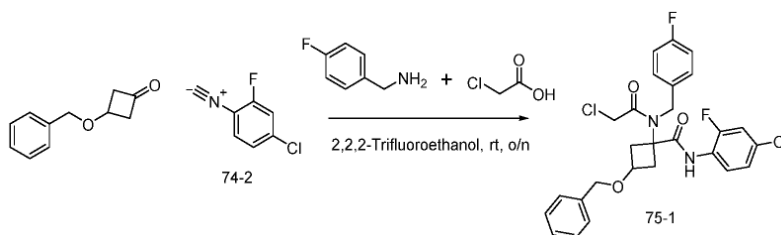
892B	M+H=422	(300 МГц, метанол- d_4) δ 8,40 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 9,2, 2,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (м, 2H), 7,18 – 7,04 (м, 2H), 5,16 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,39 – 4,24 (м, 2H), 4,03 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,19 – 3,00 (м, 1H), 2,38 (dtt, J = 13,3, 6,6, 3,1 Гц, 2H), 2,15 – 1,96 (м, 2H).
892C	M+H=422	(300 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,7, 5,3 Гц, 2H), 7,12 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 5,20 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,74 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,09 – 3,92 (м, 2H), 2,39 (dh, J = 14,1, 7,4, 6,9 Гц, 3H), 1,94 – 1,80 (м, 2H).
892D	M+H=422	(300 МГц, метанол- d_4) δ 8,40 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 9,2, 2,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (м, 2H), 7,18 – 7,05 (м, 2H), 5,16 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,39 – 4,24 (м, 2H), 4,03 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,08 (дк, J = 15,5, 8,3, 7,7 Гц, 1H), 2,39 (дтт, J = 12,3, 6,0, 3,3 Гц, 2H), 2,05 (дтт, J = 13,1, 8,9, 4,1 Гц, 2H).
893A	M+H=438	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,09 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,99 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 4,29 (дд, J = 23,0, 16,1 Гц, 2H), 3,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 2,21 (дд, J = 15,7, 9,6 Гц, 3H), 1,79 – 1,67 (м, 2H).
893B	M+H=438	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,26 (дд, J = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,48 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 5,07 – 4,90 (м, 2H), 4,77 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,35 (дд, J = 16,3, 8,1 Гц, 2H), 4,19 (к, J = 5,9 Гц, 1H), 4,10 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 3,06 – 2,81 (м, 1H), 2,22 (дт, J = 12,3, 6,6 Гц, 2H), 1,94 – 1,77 (м, 2H).
893C	M+H=438	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,25

		(дд, $J = 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,49 – 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,09 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,86 (к, $J = 7,0$ Гц, 1H), 2,32 – 2,12 (м, 3H), 1,72 (к, $J = 9,0$ Гц, 2H).
893D	M+N=438	(300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J = 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 5,03 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,35 (дд, $J = 16,3, 8,1$ Гц, 2H), 4,23 – 4,15 (м, 1H), 4,10 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2,96 (д, $J = 22,1$ Гц, 1H), 2,22 (дт, $J = 12,3, 6,5$ Гц, 2H), 1,86 (тд, $J = 11,9, 11,2, 4,2$ Гц, 2H).
894A	M+N=418	(300 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (с, 4H), 5,25 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,10-3,95 (м, 1H), 3,91 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 2,50 – 2,35 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,88 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H).
894B	M+N=418	(300 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 9,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (с, 4H), 5,22 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,72 (д, $J = 17,3$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 17,3$ Гц, 1H), 4,36 – 4,18 (м, 2H), 3,97 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,09 (к, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,43-2,35 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 – 1,95 (м, 2H).
894C	M+N=418	(300 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (с, 4H), 5,25 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,03 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,91 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 2,49-2,29 (м, 6H), 1,86 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H).
894D	M+N=418	(300 МГц, метанол- d_4) δ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (с, 4H), 5,22 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,72 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J = 17,3$ Гц, 1H), 4,36 – 4,18 (м, 2H), 3,97 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,09 (г, $J = 8,3$ Гц, 1H), 2,37 (дт, $J = 13,5, 6,8$ Гц, 5H), 2,16 – 1,93 (м, 2H).

СОЕДИНЕНИЕ №	ВРЕМЯ	УСЛОВИЯ ВЭЖХ
740A	0,85	W
740B	0,82	W
740C	1,56	W
740D	2,98	W
892A	0,95	Q
892B	0,98	Q
892C	1,49	Q
892D	1,88	Q
893A	1,37	T
893B	1,40	T
893C	2,00	T
893D	2,80	T
894A	2,73	V
894B	3,86	V
894C	1,16	V
894D	1,17	V

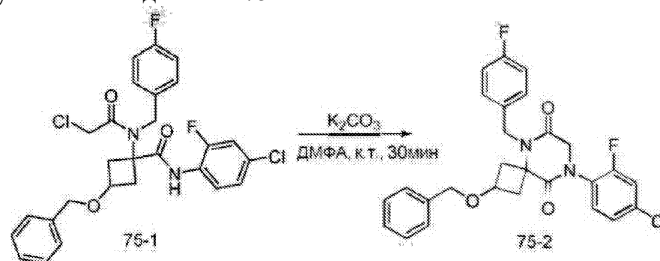
Пример 75. Синтез соединения 867.

1. Синтез промежуточного соединения 75-1



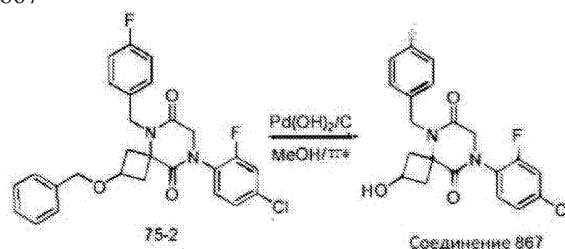
К раствору 4-фторфенилметанамина (355 мг, 2,8 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (10,0 мл) прибавляли 3-(бензилокси)циклобутан-1-он (500 мг, 2,8 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной полученной смеси прибавляли 4-хлор-2-фтор-1-изоцианобензол (1,5 г, неочищенная смесь) и хлоруксусную кислоту (266 мг, 2,8 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали ЕА/РЕ (1/5) с получением 1,1 г (21%) 3-(бензилокси)-N-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(2-хлор-N-(4-фторбензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксиамида (промежуточное соединение 75-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 533 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 75-2



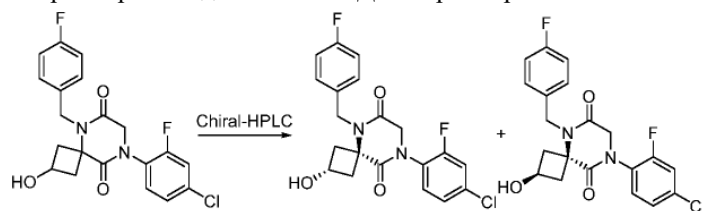
К раствору 3-(бензилокси)-N-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(2-хлор-N-(4-фторбензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксиамида (546 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8,0 мл) прибавляли K_2CO_3 (285 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали ЕА (60 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 550 мг 2-(бензилокси)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспира[3.5]нонан-6,9-диона (промежуточное соединение 75-2). НРМС (ЭС) m/z 497 (M+H).

3. Синтез соединения 867



К перемешиваемому раствору 2-(бензилокси)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспира[3.5]нонан-6,9-диона (660 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (7 мл) и ТГФ (7 мл) прибавляли $Pd(OH)_2/C$ (132 мг) порциями. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч атмосфера водорода (баллон), отфильтровывали твердое вещество, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (SHIMADZU) Колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 30×150 мм; подвижная фаза, вода (10 mM NH_4HCO_3) и ACN (25% градиент до 50% в течение 8 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 150 мг (27%) 8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспира[3.5]нонан-6,9-диона (соединение 867). НРМС (ЭС) m/z 407 (M+H).

4. Разделение диастереомеров соединения 867: Диастереомеры 867А и 867В



Рацемическое

соединение

8-(4-хлор-2-фторвинил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-

диазапино[3.5]нонан-6,9-диона (150 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IF-3, 2×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза, Hex (8 мМ, NH₃ в MeOH) и EtOH (60/40); детектор, УФ 254 нм) с получением 89 мг первого элюируемого пика (диастереомер 867А) и 31 мг второго элюируемого пика (диастереомер 867В) в виде белых твердых веществ.

Характеристика диастереомера 867А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 407 (M+H).

¹H ЯМР (ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,67-7,50 (м, 2H), 7,40 (ддд, J=8,6, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,6, 5,5 Гц, 2H), 7,19 (т, J=8,9 Гц, 2H), 5,30 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,09 (к, J=7,3 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,75-2,55 (м, 1H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,79 мин (CHIRALPAK IF-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; HEX (0,1% DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

Характеристика диастереомера 867В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 407 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,66-7,54 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,31-7,13 (м, 4H), 5,32 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,93 (к, J=6,8 Гц, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,31 (д, J=9,7 Гц, 2H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,66 мин (CHIRALPAK IF-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; HEX (0,1% DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

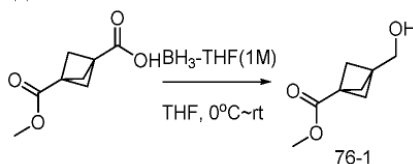
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для диастереомеров 867А и 867В:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z	¹ H ЯМР
764	M+H=408,0	¹ H ЯМР (400 МГц, метилхлорид-d ₂) δ 8,28 – 8,20 (м, 1H), 7,60 – 7,50 (м, 1H), 7,20 – 7,11 (м, 2H), 7,03 – 6,93 (м, 2H), 4,83 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,42 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 4,29 – 4,04 (м, 1,5H), 3,22 (с, 0,3H), 2,91 (ддд, J = 10,1, 7,0, 3,0 Гц, 1H), 2,86 – 2,72 (м, 1H), 2,60 (дд, J = 14,9, 3,8 Гц, 1H), 2,31 (ддд, J = 10,0, 6,8, 3,0 Гц, 1H), 0,83 (с, 0H).
764А	M+H=408,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 7,33 – 7,24 (м, 2H), 7,22 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 5,38 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,04 – 3,91 (м, 1H), 2,88 – 2,78 (м, 2H), 2,40 – 2,31 (м, 2H).
764В	M+H=408,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (дд, J = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 8,5, 5,5 Гц, 2H), 7,22 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,18 – 4,06 (м, 1H), 3,61 (с, 1H), 2,81 – 2,70 (м, 2H), 2,69 – 2,58 (м, 2H).

868A	M+H=404,0	¹ H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> ₂) δ 8,21 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, <i>J</i> = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (к, <i>J</i> = 8,1 Гц, 4H), 4,79 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,23 – 4,11 (м, 1H), 2,92 – 2,82 (м, 2H), 2,36 – 2,25 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,91 (с, 1H).
868B	M+H=404,0	¹ H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> ₂) δ 8,23 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,11 – 6,98 (м, 4H), 4,72 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,10 (с, 1H), 3,21 (д, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 2,84 – 2,73 (м, 2H), 2,56 (дд, <i>J</i> = 14,8, 3,8 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H).
869A	M-H=422	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,49 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, <i>J</i> = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 2H), 7,32 – 7,22 (м, 2H), 5,35 (д, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,08 (п, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 2,78 – 2,65 (м, 2H), 2,65 – 2,53 (м, 2H).
869B	M+H=424	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, <i>J</i> = 9,5, 2,2 Гц, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 2H), 7,24 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 5,36 (д, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,94 (к, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 2,79 (т, <i>J</i> = 9,7 Гц, 2H), 2,31 (дд, <i>J</i> = 11,3, 8,1 Гц, 2H).

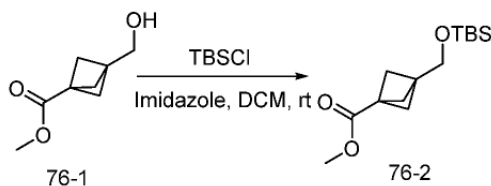
Пример 76. Синтез соединения 838.

1. Синтез промежуточного соединения 76-1



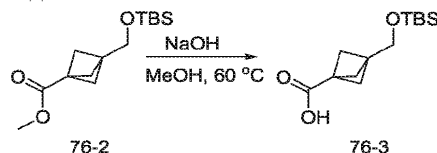
К раствору метил-3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (23,0 г, 135,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (400,0 мл) при 0°C прибавляли $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 М/ТГФ, 162 мл, 162 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение периода 1 ч. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, охлаждали до 0°C, погасили MeOH и концентрировали при пониженном давлении с получением 21 г (99%) метил-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 76-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 157 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 76-2



К перемешиваемому раствору метил-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (15,0 г, 96,0 ммоль, 1,0 экв.) и имидзола (18,0 г, 264,4 ммоль, 2,75 экв.) в ДХМ (300,0 мл), охлажденному до 0°C, прибавляли TBSCl (19,0 г, 126,1 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и фильтровали через пробку целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в ЕА (300 мл) и добавляли воду (300 мл) в смесь. Водный слой экстрагировали ЕА (300 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя РЕ/ЕА (20/1) в качестве элюента, с получением 28 г (86%) метил-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 76-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 271 (M+H).

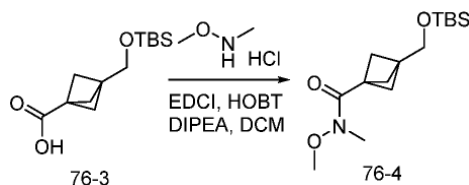
3. Синтез промежуточного соединения 76-3



К раствору метил-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата

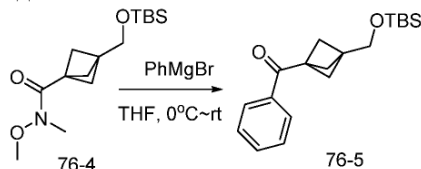
(28,0 г, 103,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (250,0 мл) прибавляли NaOH (4,6 г, 115,0 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, охлаждали до комн. темп., подкисляли до pH 4 с помощью HCl (4N/вода), концентрировали при пониженном давлении, к данной смеси добавляли воду (300 мл) и дважды экстрагировали EA (300 мл). Объединенный органический слой дважды промывали соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 24 г (90%) 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 76-3) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 257 (M+H).

4. Синтез промежуточного соединения 76-4



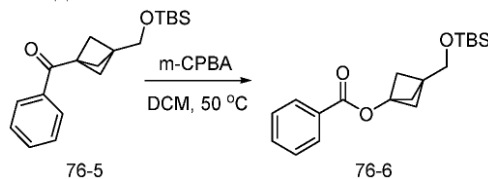
К раствору 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (24,0 г, 93,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (400,0 мл) EDCI (23,3 г, 121,7 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли HOBt (2,4 г, 17,8 ммоль, 0,19 экв.), DIEA (38,7 г, 299,5 ммоль, 3,2 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (18,0 г, 184,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, один раз промывали насыщенным раствором карбоната натрия (300 мл) и дважды соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 28 г (90% чистоты) 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-N-метокси-N-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (промежуточное соединение 76-4) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 300 (M+H).

5. Синтез промежуточного соединения 76-5



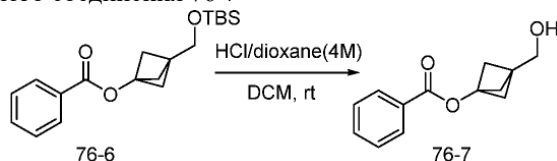
К раствору 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-N-метокси-N-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (28,0 г, 93,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (280,0 мл), охлажденному до 0°C, прибавляли фенилмагнибромид (3 M, 38 мл, 114 ммоль, 1,22 экв.) по каплям в течение периода 30 мин в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, охлажденному до 0°C, погасили насыщенным раствором NH₄Cl (300 мл), и дважды экстрагировали EA (400 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (400 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (10/1), с получением 17 г (57%) 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(фенил)метанона (промежуточное соединение 76-5) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 317 (M+H).

6. Синтез промежуточного соединения 76-6



К раствору 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил(фенил)метанона (17,0 г, 53,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (340,0 мл) прибавляли м-ХПБК (24,0 г, 118,2 ммоль, 2,2 экв., 85% чистоты). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 дней, охлаждали до 0°C, погасили насыщенным раствором NaHSO₃ (200 мл) и дважды экстрагировали EA (200 мл). Объединенные органические слои промывали один раз насыщенным раствором карбоната натрия (200 мл) и дважды соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 18 г (90% чистота, 90%) 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (промежуточное соединение 76-6) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 333 (M+H).

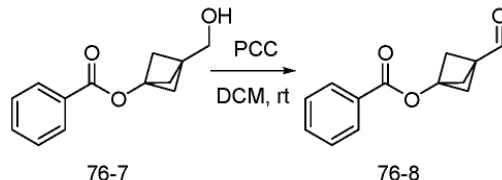
7. Синтез промежуточного соединения 76-7



К раствору 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (18,0 г, 54,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (180,0 мл) прибавляли HCl (4N/диоксан, 45 мл, 180 ммоль). Смесь переме-

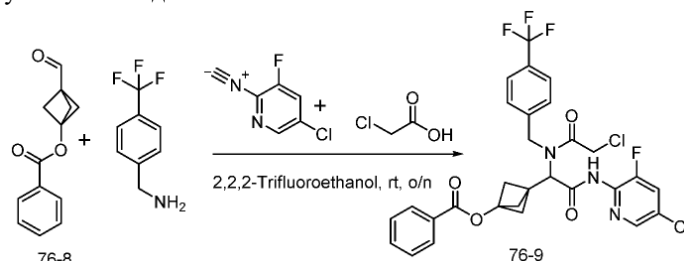
шивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (200 мл) и дважды экстрагировали ЕА (200 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЕА (3/1), с получением 6,2 г (52%) 3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (промежуточное соединение 76-7) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 219 (M+H).

8. Синтез промежуточного соединения 76-8



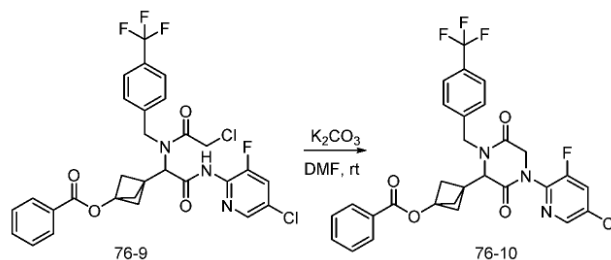
К раствору 3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (6,2 г, 28,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (60,0 мл) при комн. темп. порциями прибавляли РСС (7,35 г, 34,1 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли эфиром (120 мл), перемешивали в течение 20 мин, отфильтровывали твердое вещество, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЕА (10/1) с получением 2,7 г (65% чистота) 3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (промежуточное соединение 76-8) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 217 (M+H).

9. Синтез промежуточного соединения 76-9



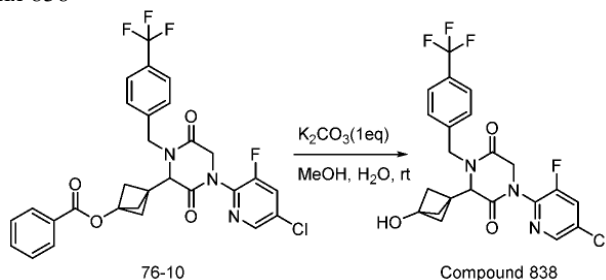
К раствору 4-(трифторметил)фенилметанамина (221,5 мг, 1,3 ммоль, 1,1 экв.) в трифторэтанол (5,0 мл) прибавляли 3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоат (420 мг, 1,3 ммоль, 1,1 экв., ~65% чистота). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (180 мг, 1,15 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (119,5 мг, 1,3 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (5:1) с получением 640 мг (89%) 3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (промежуточное соединение 76-9) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 624 (M+H).

10. Синтез промежуточного соединения 76-10



К раствору 3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (640 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10,0 мл) прибавляли карбонат калия (283 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, разбавляли водой (20 мл) и дважды экстрагировали ЕА (20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 600 мг (99%) 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (промежуточное соединение 76-10) в виде коричневого масла. НРМС (ЭС) m/z 588 (M+H).

11. Синтез соединения 838

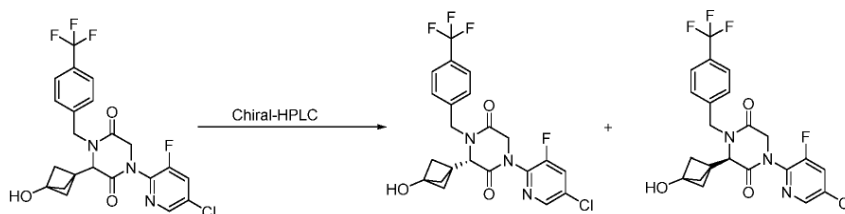


К раствору 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (450 мг, 0,77 ммоль, 1,0 экв.) в смеси MeOH и воды (5/1, 12 мл) прибавляли карбонат калия (105,8 мг, 0,77 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали ОФ-ВЭЖХ, используя следующие условия: Колонка XBridge Prep OBD C18 3×15 см, 5 мкм; подвижная фаза ацетонитрил в воде (10 mM NH₄HCO₃) градиент от 45 до 75% в течение 8 мин; детектор, УФ 254 нм с получением 190 мг 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (соединение 838) в виде белого масла. НРМС (ЭС) m/z 484 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=9,5, 2,1 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,12 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,73 (д, J=17,5 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,50 (дд, J=16,8, 8,9 Гц, 2H), 3,58 (д, J=16,6 Гц, 1H), 3,43 (с, 1H), 2,51 (с, 1H), 2,48 (с, 1H), 1,36 (с, 3H),

12. Разделение энантиомеров соединения 838.

Энантиомеры 838А и 838В



Рацемическое соединение 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (140 мг) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка, CHIRALPAK ID-2, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, 50% МТБЕ (10 mM NH₃ в MeOH) в EtOH; скорость потока: 13 мл/мин; детектор, УФ 220/254 нм) с получением 60 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 838А и 60 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 838В в виде белых твердых веществ.

Характеристика энантиомера 838А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 484 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,12 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,73 (д, J=17,6 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,50 (дд, J=16,8, 9,0 Гц, 2H), 3,58 (д, J=16,8 Гц, 1H), 3,41 (д, J=16,2 Гц, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,89 мин (CHIRALPAK ID-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; МтБЕ (0,1% DEA); EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

Характеристика энантиомера 838В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 484 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,12 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,73 (д, J=17,6 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,50 (дд, J=16,8, 9,0 Гц, 2H), 3,58 (д, J=16,8 Гц, 1H), 3,41 (д, J=16,2 Гц, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,45 (д, J=7,7 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,75 мин (CHIRALPAK ID-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; МтБЕ (0,1% DEA); EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 838:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
841	M+H=450
844	M+H=434
849	M+H=466
852	M+H=430

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 838А и 838В:

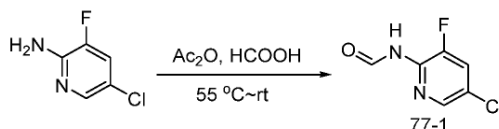
Условия разделения ВЭЖХ

Номер	УСЛОВИЯ ВЭЖХ
X	CHIRALPAK ID-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
Y	CHIRALPAK IA-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1%DEA):EtOH = 50:50 при 1
Z	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ = 3:1)(0,1% DEA):EtOH = 50:50 при 1 мл/мин

Энантиомер №	HPMC (ЭС) m/z	Время удерживания (мин)	Условия разделения ВЭЖХ
841A	M+H=450	1,06	X
841B	M+H=450	2,38	X
844A	M+H=434	1,46	Y
844B	M+H=434	2,27	Y
849A	M+H=466	1,60	Z
849B	M+H=466	2,32	Z
852A	M+H=430	1,58	Y
852B	M+H=430	2,11	Y

Пример 77. Синтез промежуточного соединения 77-2 (5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин).

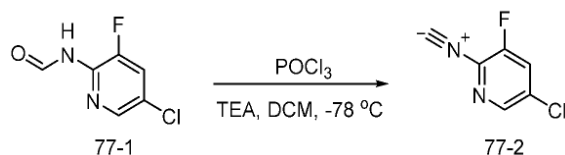
1. Синтез промежуточного соединения 77-1



Смесь Ac_2O (280 г, 2,74 моль, 4,0 экв.) и муравьиной кислоты (140 г, 3,43 моль, 4,5 экв.) перемешивали при 55°C в течение 2 ч. К данной смеси, охлажденной до 0°C, прибавляли 5-хлор-3-фторпиридин-2-амин (100 г, 682 ммоль, 1,0 экв.) по каплям. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и растирали с Et_2O с получением 100 г (84%) N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)формамида (промежуточное соединение 77-1) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 175 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,90 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,11 (дд, J=10,1, 2,1 Гц, 1H).

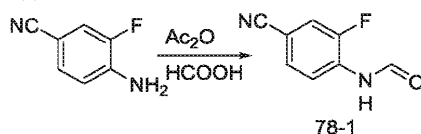
2. Синтез промежуточного соединения 77-2



К перемешиваемому раствору N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)формамида (40 г) и ТЕА (140,1 г, 1,38 моль, 6 экв.) в ДХМ (400 мл), охлажденному до -78°C, по каплям прибавляли POCl_3 (40,4 г, 263,5 ммоль, 1,15 экв.) в ДХМ (100 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, охлаждали до 0°C, погасили MeOH (32 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали силикагелем, используя РЕ/ЕА (10/1) в качестве элюента, с получением 11 г (31%) 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридина (промежуточное соединение 77-2) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 156 (M+H).

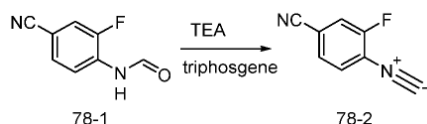
Пример 78. Синтез соединения 202.

1. Синтез промежуточного соединения 78-1



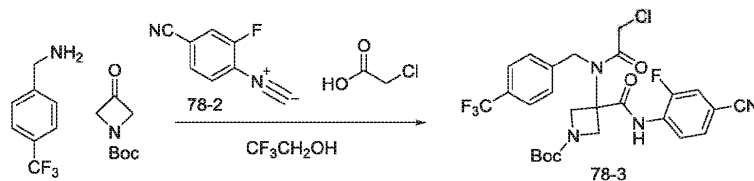
Смесь Ac_2O (500 мл) и FA (200 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч и охлаждали до комн. темп. К данной смеси прибавляли 4-амино-3-фторбензонитрила (120,0 г, 0,88 моль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество растирали с Et_2O (2 л) с получением 124 г N-(4-циано-2-фторфенил)формамида (промежуточное соединение 78-1) в виде белого твердого вещества.

2. Синтез промежуточного соединения 78-2



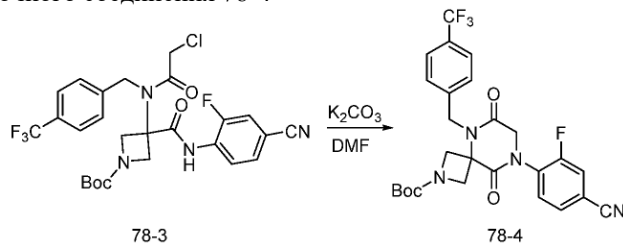
К раствору N-(4-циано-2-фторфенил)формамида (70,0 г, 426,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (800 мл), охлажденному до 0°C, прибавляли ТЕА (135 г, 1334,8 ммоль, 3,1 экв.) и раствор трифосгена (54,4 г, 183,4 ммоль, 0,43 экв.) в ДХМ (300 мл) по каплям в течение периода 30 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, охлаждали до 0°C, погасили MeOH (200 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали РЕ/ДХМ (5/1) с получением 54 г (87%) 3-фтор-4-изоцианобензонитрила (промежуточное соединение 78-2) в виде желтого твердого вещества.

3. Синтез промежуточного соединения 78-3



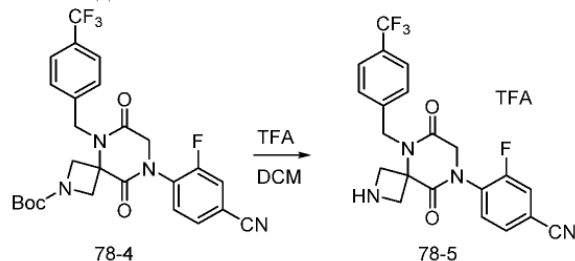
К раствору 1-[4-(трифторметил)фенил]метанамина (71,2 г, 406,5 ммоль, 1,1 экв.) в трифторэтаноле (1 л) прибавляли трет-бутил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (69,6 г, 406,5 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли 3-фтор-4-изоцианобензонитрил (54 г, 369,5 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (38,4 г, 406,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и растирали с MeOH (500 мл) с получением 113 г (54%) трет-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-((4-циано-2-фторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 78-3) в виде желтого твердого вещества.

4. Синтез промежуточного соединения 78-4



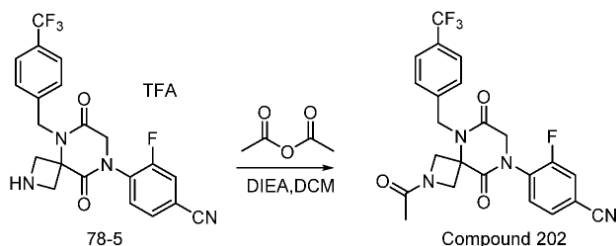
К раствору трет-бутил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-((4-циано-2-фторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (113 г, 210 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (550 мл) прибавляли K₂CO₃ (88 г, 630 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 60°C в атмосфере аргона, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (1000 мл). Осадки собирали фильтрацией и сушили в печи при ниже 45°C с получением 106 г (95%) трет-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (промежуточное соединение 78-4) в виде белого твердого вещества.

5. Синтез промежуточного соединения 78-5



К раствору трет-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (106 г, 200 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1000 мл) прибавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (200 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением 106 г (95%) 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила 2,2,2-трифторацетата (промежуточное соединение 78-5) в виде коричневого масла.

5. Синтез соединения 202



К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (150 г продукта, описанного выше) в ДХМ (1000 мл) прибавляли ТЕА (7 г, 69,2 ммоль, 3,0 экв.) и ацетилацетат (3,5 г, 34,3 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, А:вода (10 мМ NH₄HCO₃), В:АСN градиент от 35% до 45% (В/А) в течение 20 мин; детектор, УФ 210/254 нм с получением 75 г (71%) 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (соединение 202) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 475 (M+H).

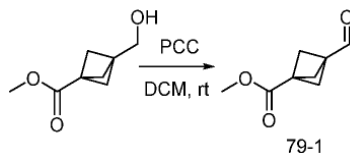
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄, м.д.) δ 7,83-7,77 (м, 1H), 7,77-7,67 (м, 4H), 7,57 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,75-4,68 (м, 1H), 4,60-4,55 (м, 2H), 4,55-4,47 (м, 2H), 4,25 (д, J=11,0 Гц, 1H), 1,87 (с, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 202, как описано в примере 78:

Соединение №	НРМС (ЭС) m/z
641	M+H=514,1
642	M+H=480
643	M+H=499
644	M+H=465
653	M+H=495,1
785	M+H=434
825	M+H=525,0
826	M+H=507,1
827	M+H=475,1
828	M+H=461,0
829	M+H=371,1
830	M+H=457,1
831	M+H=493,0
832	M+H=379,0

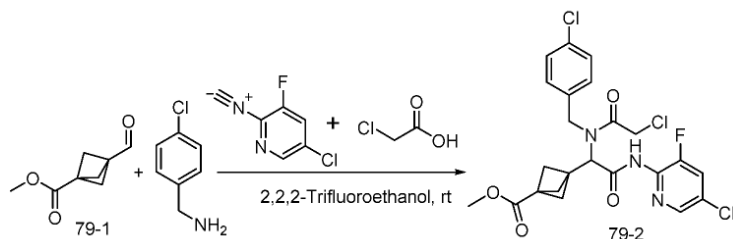
Пример 79. Синтез соединения 835.

1. Синтез промежуточного соединения 79-1



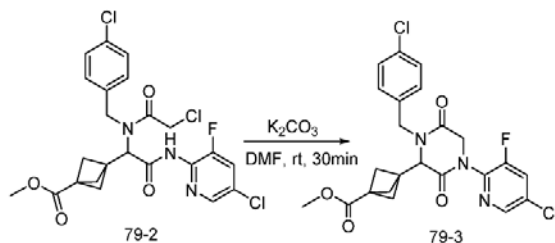
К раствору метил-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (2,0 г, 12,81 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (68,0 мл) при комн. темп. порциями прибавляли РСС (4,1 г, 19,21 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли эфиром (180 мл), перемешивали в течение 20 мин, отфильтровали твердое вещество, концентрировали при пониженном давлении с получением 1,9 г (96%) метил-3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 79-1) в виде коричневого твердого вещества.

2. Синтез промежуточного соединения 79-2



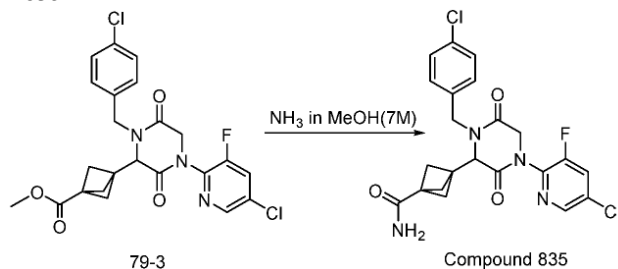
К раствору (4-хлорфенил)метанамина (498 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.) в трифторэтанол (5,0 мл) прибавляли метил-3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (541 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (500 мг, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (332 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали РЕ/ЕtОAc (3:1) с получением 600 мг (36%) метил-3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 79-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 528 (M+H).

3. Синтез промежуточного соединения 79-3



К раствору метил-3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-N-(4-хлорбензил)ацетамидо)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (580 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (6,0 мл) прибавляли карбонат калия (305 мг, 2,2 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в ЕА (20 мл), дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 500 мг (93%) метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (промежуточное соединение 79-3) в виде коричневого масла. НРМС (ЭС) m/z 492 (M+H).

4. Синтез соединения 835



Раствор метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (490 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в растворе NH_3 (7N в MeOH) перемешивали при комн. темп. в течение 3, концентрировали при пониженном давлении и очищали ОФ-ВЭЖХ, используя следующие условия: Силикагель C18; подвижная фаза ацетонитрил в воде (оба с 0,5% NH_4HCO_3) градиент от 40 до 50% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм с получением 350 мг (74%) 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (соединение 835) в виде коричневого масла. НРМС (ЭС) m/z 477 (M+H).

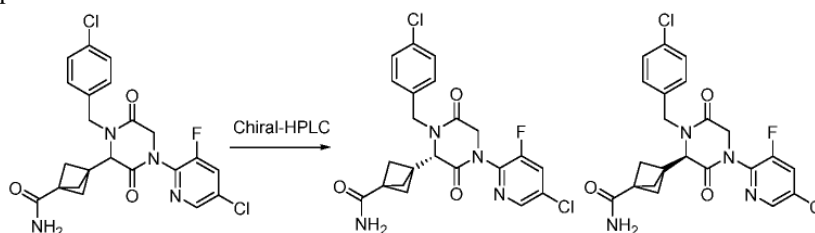
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J=9,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,05 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 4,58 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,12 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 1,94 (кд, $J=9,5, 1,6$ Гц, 6H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 835:

Соединение №	HPMC (ЭС) m/z
778	M+H=528,1
779	M+H=508,0
780	M+H=476,0
781	M+H=472,1
782	M+H=540,0
783	M+H=511,0
790	M+H=493,0
791	M+H=461,1
792	M+H=457,0

5. Разделение энантиомеров соединения 835.

Энантиомеры 835А и 835В



Рацемическое соединение 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (270 мг) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка, CHIRALPAK IF, 2× 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, 50% МТВЕ (10 мМ NH₃ в MeOH) в EtOH; скорость потока: 13 мл/мин; детектор, УФ 220/254 нм) с получением 123 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 835А и 123 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 835В в виде белых твердых веществ.

Характеристика энантиомера 835А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 477 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,04 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,56 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,37 (д, J=17,4 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,11 (д, J=15,0 Гц, 1H), 1,99-1,85 (м, 6H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,09 мин (CHIRALPAK IF-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

Характеристика энантиомера 835В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 477 (M+H).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,04 (д, J=15,1 Гц, 1H), 4,56 (д, J=17,2 Гц, 1H), 4,37 (д, J=17,3 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,10 (д, J=15,1 Гц, 1H), 1,99-1,85 (м, 6H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,82 мин (CHIRALPAK IF-3; 0,46 см × 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 835А и 835В:

Номер	Условия ВЭЖХ
J	CHIRALPAK ID-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин
AA	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин
BB	CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1%DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин

Энантиомер №	НМС (ЭС) m/z	Время удерживания (мин)	Условия разделения ВЭЖХ
783A	M+H=511	1,01	AA
783B	M+H=511	1,37	AA
791A	M+H=461	2,15	J
791B	M+H=461	3,13	J
790A	M+H=493	2,03	BB
790B	M+H=493	2,53	BB
792A	M+H=457	1,19	AA
792B	M+H=457	1,64	AA

Биологический пример В-1. Анализ миофибрилл.

Чтобы оценить влияние соединений на АТФазную активность полноразмерного сердечного миозина в контексте нативного саркомера, проводили кожные анализы миофибрилл. Сердечные миофибриллы крупного рогатого скота были получены путем гомогенизации ткани левого желудочка сердца крупного рогатого скота в присутствии детергента, такого как тритон X-100. Такая обработка удаляет мембраны и большинство растворимых цитоплазматических белков, но оставляет интактным сердечно-саркомерный актомиозиновый аппарат. Препараты миофибрилл сохраняют способность гидролизовать АТФ в Ca^{2+} регулируемый способ. АТФазные активности таких препаратов миофибрилл в присутствии и в отсутствие соединений анализировали при концентрациях Ca^{2+} , активирующей до определенной доли максимальной скорости (т.е. 25%, 75%). Низкомолекулярные агенты оценивали по их способности ингибировать стационарную АТФазную активность бычьих сердечных миофибрилл с использованием ферментной системы, связанной с пируваткиназой и лактатдегидрогеназой (PK/LDH). Этот анализ восстанавливает АДФ, продуцируемый миозином, в АТФ путем окисления NADH, вызывая изменение оптической плотности при 340 нм. Перед тестированием низкомолекулярных агентов сердечные миофибриллы были оценены на их чувствительность к кальцию и концентрация кальция, которая достигает либо 50% (pCa_{50}), либо 75% (pCa_{75}) активации системы миофибрилл, была выбрана в качестве конечного условия для оценки ингибирующей активности низкомолекулярных агентов. Всю ферментативную активность измеряли в забуференном растворе, содержащем 12 мМ PIPES (пиперазин-N,N'-бис(2-этансульфокислота), 2 мМ хлорид магния при pH 6,8 (буфер РМ 12). Условия конечного анализа: 1 мг/мл сердечных миофибрилл быка, 4 Ед./мл пируваткиназы, 6 Ед./мл лактатдегидрогеназы, 50 мкМ АТФ, 0,1 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин), 10 ч./млн. пеногасителя, 1 мМ DTT, 0,5 мМ NADH, 1,5 мМ PEP, 0,6 мМ EGTA и количество CaCl_2 достаточное для достижения, как 50%, так и 75% АТФазной активности миофибрилл. Результаты для испытываемых соединений предложены в табл. А. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в данном документе.

Таблица А

Соед. №	CDMF75 IC ₁₅ (мкМ)	Соед. №	CDMF75 IC ₁₅ (мкМ)	Соед. №	CDMF75 IC ₁₅ (мкМ)	Соед. №	CDMF75 IC ₁₅ (мкМ)
1	9,5	199	2,3	475B	0,6	717A	4,0
2	1,8	200	0,9	477B	0,4	717B	33,2
3	1,7	201	5,1	479B	2,8	720	9,2
4	2,5	202	0,8	481B	3,7	720A	5,4
5	1,9	203	0,6	483A	0,4	720B	>39
6	0,9	204	0,2	483B	0,7	723	7,1
7	1,9	205	0,7	484A	0,5	724	13,8
8	3,3	206	0,5	484B	0,6	724A	8,7
9	2,4	207	4,8	485A	2,1	724B	>39
10	5,2	208	3,6	485B	0,7	727	3,2

11	17,4	209	0,5	486A	12,7	727A	1,5
12	6,6	210	1,7	486B	0,7	727B	24,3
13	7,1	211	0,4	487A	3,2	730	3,4
14	6,0	212	0,9	487B	0,61	730A	1,6
15	2,7	213	0,4	488B	0,2	730B	19,1
16	2,7	214	0,5	492B	0,4	733	11,8
17	1,7	215	1,3	494B	0,4	733A	7,2
18	3,1	216	0,3	496A	>39	733B	>39
19	5,7	217	0,9	496B	17,7	736	2,0
20	7,5	218	0,4	498B	29,8	739	2,2
21	2,6	219	0,4	500B	35,5	740	2,3
22	4,1	220	0,8	502B	15,2	740A	1,1
23	2,2	221	4,1	504A	21,9	740B	0,97
24	5,7	222	0,7	528	2,9	740C	>39
25	8,8	223	2,3	529	5,5	740D	>39
26	3,0	224	12,1	530	4,7	747	3,7
27	8,6	225	29,6	531	5,0	747A	1,6
28	3,1	249B	0,2	532	0,2	747B	10,8
29	5,6	266	0,7	533	0,3	750	1,0
30	21,1	269	1,2	534	0,2	751	1,3
31	2,7	270	1,9	535	0,3	756	5,0
32	9,6	271	0,6	536	0,2	757	7,2
33	5,4	272	0,5	537	0,3	758	19,4
34	10,4	273	1,8	538	0,2	758A	8,3
35	14,6	274	1,0	539	0,2	758B	>39
36	24,5	275	6,0	540	0,2	761	16,3
37	6,0	276	3,0	541	0,2	761A	8,4
38	12,4	277	32,7	542	0,2	761B	>39
39	3,9	278	0,5	543	0,3	764	1,6
40	7,2	279	1,2	544	0,3	764A	1,4
41	7,0	280	0,9	545	0,2	764B	2,5
42	5,4	281	4,3	546	1,0	768	4,3

43	3,3	281A	1,7	547	0,4	769	7,9
44	2,4	281B	11,8	550	0,8	769A	4,1
45	12,8	282	3,8	551	2,48	769B	>39
46	0,9	283	0,6	552	0,5	772	7,7
47	3,7	284	0,5	553	1,4	772A	4,2
48	1,6	285	8,3	554	0,4	772B	>39
49	9,3	286	0,7	555	0,9	775	8,0
50	5,8	287	3,2	556	2,7	775A	3,7
51	5,7	288	1,8	558	7,04	775B	>39
52	17,8	288A	0,8	559	25,1	778	2,4
53	14,7	288B	>39	560	8,6	779	2,9
54	7,8	293	36,0	561	19,8	780	3,6
55	6,7	293A	>39	562	29,0	781	4,0
56	18,3	293B	15,4	563	2,2	782	3,6
57	33,3	294	33,3	564	13,0	783	3,08
58	4,1	297	11,6	565	17,8	783A	2,35
59	23,4	297A	6,5	566	4,0	783B	>39
60	14,3	297B	>39	567	1,2	784	6,8
61	22,9	298	5,4	568	1,2	785	5,0
62	1,8	299	7,0	569	2,6	790	4,9
63	5,1	300	28,3	570	2,2	791	2,7
64	23,6	301	18,6	571	2,0	791A	1,8
65	9,8	302	15,2	572	7,4	791B	>39
66	17,6	303	3,7	573	6,5	792	3,8
67	6,0	304	16,4	573A	2,5	799	3,9
68	9,2	305	6,0	573B	>39	813	0,4
69	15,4	306	27,0	574	0,3	814	0,8
70	9,5	307	36,7	575	1,5	815	0,7
71	4,8	308	22,7	576	2,2	816	0,9
72	9,0	309	2,8	577	0,9	821	2,1
73	5,7	310	13,1	592	1,3	822	>39
74	4,2	311	5,9	593	2,3	823	2,3

75	1,1	312	4,9	610	1,7	824	>39
76	2,2	313	3,9	612	13,6	825	0,7
77	13,0	314	8,4	612A	6,27	826	1,26
78	4,1	315	28,9	612B	>39	827	2,68
79	3,8	316	14,3	615	1,3	828	1,37
80	1,7	317	2,3	616	11,85	829	2,19
81	1,4	318	7,3	619	14,7	830	1,75
82	8,1	319	24,0	620	1,8	831	0,53
83	1,3	320	17,8	623	3,0	832	0,48
84	4,0	321	22,1	624	2,0	835	1,64
85	14,3	322	10,8	625	14,5	836	1,42
86	8,6	323	6,4	626	>39	837	>39
87	1,9	324	11,5	629	32,4	838	3,8
88	4,0	325	22,8	630	18,7	838A	2,3
89	3,3	326	23,7	630A	9,7	838B	>39
90	1,7	327	9,8	630B	>39	841	2,7
91	1,1	328	19,3	631	17,3	841A	1,5
92	1,0	329	9,3	632	31,7	842B	>39
93	19,7	330	10,7	633	1,3	844	8,6
94	36,1	331	30,9	633A	0,7	844A	4,3
95	5,0	332	16,6	633B	5,0	844B	>39
96	4,5	333	16,6	636	1,3	849	5,7
97	3,1	334	8,0	636A	0,6	849B	1,8
98	2,4	335	12,2	636B	>39	849A	>39
107	12,7	336	1,1	639	1,4	852	6,5
108	9,4	337	1,63	639A	1,0	852A	3,1
109	8,3	338	1,51	639B	>39	852B	>39
110	34,4	339	0,5	640	1,6	857A	5,3
111	19,8	340	0,7	640A	0,9	857B	>39
112	33,0	341	5,4	640B	>39	858A	7,79
113	18,5	347	26,4	641	12,2	858B	3,7
114	7,9	348	0,7	642	10,9	858C	2,9

115	10,2	349	0,9	643	5,8	858D	5,2
116	7,2	350	5,5	643A	3,2	859A	0,6
117	16,6	351A	>39	644	6,8	859B	0,3
118	14,0	351B	2,3	644A	3,2	860A	0,7
119	10,8	353A	>39	645	5,8	860B	0,2
120	18,3	353B	2,0	645A	3,3	861A	1,0
121	9,9	355A	0,5	646	3,3	861B	5,8
122	20,5	355B	>39	646A	1,4	862A	3,2
123	11,2	357A	0,6	646B	>39	862B	>39
127	0,8	357B	>39	647	2,1	863A	0,3
128	0,8	359A	>39	647A	1,2	863B	>39
129	4,6	359B	1,7	647B	28,0	864A	6,2
138	7,0	361A	>39	648	2,0	864B	>39
139	14,8	361B	2,1	648A	0,8	865A	10,2
140	4,4	363A	>39	648B	8,1	866A	4,4
141	10,7	363B	0,8	649	2,9	866B	>39
142	0,8	365A	>39	649A	1,5	866C	2,3
145	3,8	365B	2,1	649B	7,3	866D	>39
146	1,2	367A	8,8	650	2,5	867A	2,1
147	8,1	367B	>39	650A	1,7	867B	1,7
148	2,3	369A	8,5	650B	10,1	868A	1,6
149	8,9	369B	>39	651	7,3	868B	3,8
150	1,1	371A	8,2	652	9,0	869A	1,04
151	12,2	371B	>39	653	19,9	869B	0,59
152	2,8	373A	0,4	654	5,3	870A	12,7
153	6,4	373B	>39	654A	2,9	870B	0,6
154	19,8	375A	>39	654B	38,8	871A	4,2
155	0,6	375B	0,4	655	7,0	871B	1,4
156	7,1	377A	>39	656	9,9	872A	0,99
157	5,5	377B	2,8	657	1,4	872B	1,3
158	9,7	379A	4,8	657A	0,7	873A	15,3
159	3,2	379B	>39	657B	>39	873B	0,7

160	7,1	381A	6,7	660	0,84	874A	4,0
161	4,7	381B	>39	661	17,0	874B	1,1
162	0,4	383	>39	662	16,4	875A	2,2
163	7,3	383A	18,0	663	7,3	875B	3,2
164	1,6	383B	>39	664	2,9	876A	2,7
165	1,4	385	>39	664A	1,7	876B	2,7
166	2,4	385A	20,1	664B	23,7	877A	1,1
167	1,3	385B	>39	665	7,3	877B	1,1
168	0,3	387	>39	666	2,3	878B	3,4
169	0,2	387A	24,2	666A	26,9	879B	9,3
170	2,9	387B	>39	666B	1,3	880A	>39
171	2,0	389A	3,1	667	1,1	880B	1,9
172	18,5	389B	22,3	667A	0,9	881B	9,3
173	0,6	429A	33,1	667B	8,7	881A	>39
174	8,0	429B	0,2	668	1,4	882	0,3
175	1,2	430B	0,4	668A	0,7	883	0,4
176	8,5	432B	0,5	668B	8,4	884	0,5
177	1,8	434B	0,4	687	6,2	885	0,5
178	0,8	436B	0,3	688	3,7	886	0,7
179	0,3	438B	0,4	689	27,9	887	0,9
180	1,6	440B	0,2	691	27,6	888A	>39
181	6,2	442B	0,4	691A	12,06	889A	5,9
182	2,9	444B	0,2	691B	>39	889B	1,9
183	4,6	446B	0,9	700	3,4	890A	18,7
184	25,5	448B	0,8	701	3,9	890B	5,4
185	3,2	450B	0,3	702	25,5	891A	14,6
186	15,8	452B	0,3	703	10,1	891B	5,7
187	15,9	454B	0,1	703A	4,0	892A	3,6
188	2,6	456B	0,3	703B	37,2	892B	2,9
189	1,4	548	0,6	706	4,5	892C	>39
190	4,0	458B	0,4	707	2,9	892D	>39
191	14,3	459	4,5	708	1,4	893A	1,2
192	0,6	462A	0,2	711	24,6	893B	1,0
193	1,7	462B	0,4	711A	10,1	893C	>39
194	0,4	463B	0,4	711B	>39	893D	>39
195	0,4	465B	0,3	714	12,4	894A	>39
196	0,4	467B	0,8	714A	6,8	894B	>39
197	2,7	469B	0,6	714B	>39	894C	3,3
198	0,5	473B	0,2	717	7,3	894D	3,0

Биологический пример В-2. Анализы на миоциты.

(i) Приготовление миоцитов желудочков взрослых особей крыс.

Взрослых самцов крыс Спрег-Доули анестезировали, сердца быстро вырезали, промывали и канюлировали восходящую аорту. На сердце была начата непрерывная ретроградная перфузия при перфузионном давлении 60 см H₂O. Сердца сначала были перфузированы номинальным модифицированным раствором Кребса без Ca²⁺ следующего состава: 113 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 0,6 мМ KH₂PO₄, 0,6 мМ Na₂HPO₄, 1,2 мМ MgSO₄, 12 мМ NaHCO₃, 10 мМ KHCO₃, 30 мМ таурина, 5,5 мМ глюкозы и 10 иМ HEPES (все от Sigma). Эта среда не рециркулировала и представляла собой смесь 95% O₂/5% CO₂. Приблизительно через 3 мин сердце перфузировали модифицированным буфером Кребса с добавлением коллагеназы (Worthington) и 12,5 мкМ конечной концентрации кальция. Сердце было удалено из канюль после того, как оно стало бледным и мягким. Предсердия и сосуды были удалены, а желудочки аккуратно расщелены на более мелкие кусочки с помощью щипцов. Ткань гомогенизировали повторным растиранием пипеткой и реакцию коллагеназы останавливали 10% бычьей телячьей сывороткой (BCS), седиментацией и ресуспендированием в перфузионном буфере, содержащем 5% BCS и 12,5 мкМ CaCl₂. Миоциты были сделаны толерантными к кальцию путем поэтапного добавления раствора CaCl₂ до окончательной концентрации 1,2 мМ. Затем клетки промывали и ресуспендировали в буфере Тироде (137 мМ NaCl, 3,7 мМ KCl, 0,5 мМ MgCl, 11 мМ глюкозы, 4 мМ HEPES и 1,2 мМ CaCl₂, pH 7,4). Клетки хранили в течение

60 мин при 37°C до начала экспериментов и используется в течение 5 ч после выделения. Препараты клеток использовали только в том случае, если клетки сначала соответствовали критериям QC, демонстрируя сократительный ответ на стандартную ($> 150\%$ от базальной) и изопроterenол (ISO; $> 250\%$ от базальной) обработку. Кроме того, в последующих экспериментах с соединениями использовали только клетки, у которых базальная сократимость составляла от 3 до 8%.

(ii) Эксперименты, связанные со сжимаемостью желудочных миоцитов.

Аликвоты миоцитов в буфере Тироде помещали в перфузионные камеры (серия 20 RC-27NE; Warner Instruments) в комплекте с нагревательными платформами. Миоцитам позволяли прикрепляться, камеры нагревали до 37°C, и клетки перфузировали при 37°C с буфером Тироде. Миоциты стимулировали полем при 1 Гц платиновыми электродами (на 20% выше порога). Только клетки, которые имели четкую исчерченность и были неактивны до стимуляции, использовали для экспериментов по сокращению. Чтобы определить базальную сократимость, миоциты были визуализированы через объектив 40x. Используя камеру устройства с зарядовой связью с переменной частотой кадров (60-240 Гц), изображения были оцифрованы и отображены на экране компьютера со скоростью выборки 240 Гц (IonOptix Милтон, Массачусетс). Как только клеточное сокращение становилось стабильным в течение времени, тестируемые соединения (0,01-15 мкМ) перфузировали в камеры на миоцитах в течение 5 мин. Сократимость миоцитов и скорости сокращения и релаксации затем регистрировали с использованием обнаружения контуров.

(iii) Анализ сократимости.

Пять или более отдельных миоцитов тестировали на соединение из двух или более разных препаратов миоцитов. Для каждой ячейки были усреднены и сравнены двадцать или более кратковременных сокращений при базальном (определяемом как 1 мин до инфузии соединения) и после добавления соединения (определенном через 5 мин после начала перфузии соединения). Эти средние тоны были проанализированы с использованием программного обеспечения IonWizard (IonOptix), чтобы определить изменения в диастолической длине и фракционное укорочение. Фракцию сокращения рассчитывали как: ((длина покоя - длина при пиковом сокращении), деленная на длину покоя). Процентное изменение фракционного укорачивания по сравнению с исходным уровнем рассчитывали как: ((постдозовая фракция укорочения / базальная фракция укорочения) $\times 100$). Процент снижения фракции сокращения по сравнению с изолинией был рассчитан как: (100-процентное изменение фракции сокращения относительно изолинии). Также были определены максимальные скорости сокращения и релаксации (мкм/с). Результаты от отдельных клеток усредняли и рассчитывали SEM.

Влияние соединений на фракционное укорочение (FS) миоцитов продемонстрировано в табл. В.

Таблица В

Соединение №	Концентрация (мкМ)	%FS СНИЖЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ИЗОЛИНИИ) $\pm$ SEM	№ ИСПЫТУЕМЫХ КЛЕТОК
206	10	95,1 $\pm$ 1,6	6
202	5	68,4 $\pm$ 9,5	7
373A	10	76,6 $\pm$ 8,8	5
288A	5	64,4 $\pm$ 9,7	6
861A	5	88,0 $\pm$ 3,31	5
633A	1	77,5 $\pm$ 5,26	6

% снижения FS = 100 - (среднее для каждой клетки (FS после введения / до введения FS) $\times 100$).

Биологический пример В-3. Эхокардиографическая оценка острого фармакодинамического эффекта при сокращении сердца у крыс.

Оценку сердечной функции *in vivo* с помощью эхокардиографии проводили на самцах крыс Спрег-Дули под изофлурановой (1-3%) анестезией. 2-D изображения левого желудочка в М-режиме получали в парастернальном виде по длинной оси до, во время и после введения соединений путем непрерывной внутривенной инфузии или перорального введения через желудочный зонд. *In vivo* фракцию сокращения определяли анализом изображения в М-режиме со следующим расчетом: ((Конечный диастолический диаметр - конечный систолический диаметр) / Конечный диастолический диаметр $\times 100$). Для экспериментов с непрерывной инфузией, три начальных изображения изолинии М-режима до введения дозы были сделаны с интервалами в 1 мин до инфузии соединения. Соединения составляли в 50% пропиленгликоле (ПЭГ): 16% каптисол: 10% диметилацетамида (DMA) и доставляли через катетер для яремной вены со скоростью 1 мл/кг/час. Во время инфузии изображения в М-режиме были сделаны с 5-минутными интервалами. Инфузию прекращали, когда фракция сокращения достигала 60% снижения относительно изолинии. Образцы крови брали для определения концентрации соединений в плазме. Данные были представлены как оценочное значение IC₅₀, которая представляет собой концентрацию, при которой фракцию сокращения составляет 50% от изолинии сократимости до введения дозы. Резуль-

таты IC₅₀ обобщены в табл. С.

Таблица С

Соединение №	IC ₅₀ (Среднее ± SD, мкМ)
150	5,44 ± 0,12
202	3,24 ± 0,07

Для исследований перорального приема были сделаны три основных изображения изолинии в М-режиме перед введением дозы с интервалами в 1 мин до введения соединения. Соединения составляли в 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозе 2910 (НРМС 2910): 0,1% Твин 80 суспензия и доставляли однократно (5 мл/кг) через желудочный зонд. Через один и четыре часа после введения дозы крыс слегка анестезировали для измерения эхокардиографии в М-режиме. Влияние соединения на фракции укорочения сердца представлено в виде процентного снижения исходных фракций укорочения (=100%) в табл. D.

Таблица D

Соединение №	Доза (мг/кг)	FS (% снижение относительно изолинии) при 1 ч (Среднее ± SEM)	FS (% снижение относительно изолинии) при 4 ч (Среднее ± SEM)
202	3	21,88 ± 2,66	11,25 ± 5,54
	15	51,08 ± 1,93	20,18 ± 3,59
278	3,0	15,8 ± 2,0	10,6 ± 5,6
	6,0	34,4 ± 3,3	12,2 ± 4,2
484A	2,5	21,4 ± 2,4	6,1 ± 3,0
	5,0	49,7 ± 3,7	14,3 ± 5,3
339	2,5	21,8 ± 2,8	5,8 ± 4,4
	5,0	66,2 ± 2,9	19,9 ± 2,0
179	3,0	33,8 ± 2,6	4,5 ± 4,2
	6,0	51,9 ± 4,0	15,0 ± 5,4
877A	9,0	12,0 ± 1,9	7,5 ± 1,5
	30,0	49,6 ± 4,6	43,3 ± 5,5
861A	10	13,4 ± 1,6	2,0 ± 3,1
	100	50,0 ± 4,0	48,8 ± 5,0
650A	10,0	7,0 ± 2,1	-3,2 ± 1,1
	70,0	59,7 ± 3,8	51,8 ± 2,3
633A	20,0	25,2 ± 2,1	1,1 ± 3,5
	50,0	54,8 ± 1,8	33,0 ± 3,0
646A	37,5	28,4 ± 4,2	6,9 ± 6,0
	100	57,5 ± 2,0	35,4 ± 6,4
666B	25	10,4 ± 1,3	0,6 ± 3,1
	100	53,2 ± 1,1	29,8 ± 3,7

Одновременно с измерениями эхокардиографии отбирают образцы крови для определения соответствующей концентрации соединения в плазме, которая может быть представлена в виде значений IC₅₀ и IC₁₀, которые представляют собой концентрацию, при которой фракционное укорочение составляет 50% и 10% от изолинии сократимости до введения дозы, соответственно.

Биологический пример В-4. Продольная эхокардиографическая оценка мышинной модели HCM.

Оценку сердечной функции *in vivo* с помощью эхокардиографии проводят с использованием ранее описанной мышинной модели семейной гипертрофической кардиомиопатии, которая получают в результате мутации аргинина и глутамина в остатке 403 (R403Q) гена тяжелой цепи альфа-миозина сердца (МНС) (Geisterfer-Lowrance et al., Science. 1996 May 3;272(5262):731-4). Дисфункция сердца, фиброз и показатели гипертрофии сердца (включая толщину желудочковой стенки) увеличиваются с возрастом в этой мышинной модели (Geisterfer-Lowrance, supra; Jiang et al., Science. 2013, 342(6154):111-4).

R403Q мыши получают несущую среду или тестируемое соединение, составленное с пищей, в течение 24 недель. Измерения продольной эхокардиографии проводят каждые 4 недели. Измерения эхокардиографии проводят у мышей под изофлурановой (1-3%) анестезией. 2-D изображения левого желудочка в М-режиме получают в виде короткоосевой проекции. *In vivo* фракцию сокращения определяют анализом изображения в М-режиме со следующим расчетом: ((Конечный диастолический диаметр - ко-

нечный систолический диаметр) / Конечный диастолический диаметр $\times 100$).

Биологический пример В-5. Снижение фиброза на модели гипертрофии сердца у крыс.

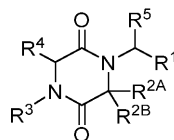
Оценку снижения фиброза проводят с использованием крыс линии Dahl, чувствительных к соли (DSS), ранее сообщавшейся модели сердечной недостаточности у крыс, вызванной гипертонией, с сохраненной фракцией выброса (Fillmore et al., Mol Med. 2018, 24(1):3; Dahl et al., J Exp Med. 1962, 115:1173-90). Крысы DSS, получавшие рацион с высоким содержанием соли, демонстрируют прогрессирующую сердечно-сосудистую дисфункцию, включая повышенное систолическое артериальное давление, диастолическую дисфункцию, гипертрофию сердца и фиброз сердца (Fillmore, supra; Dahl, supra, Sakata et al., J Am Coll Cardiol. 2001 Jan;37(1):293-9; Kim-Mitsuyama et al., Hypertens Res. 2004 Oct;27(10):771-9). Крысам DSS вводят несущую среду или тестируемое соединение, составленное с пищей с низким или высоким содержанием соли, в течение 8 недель. Периваскулярные и интерстициальные образцы сердечной ткани визуализируют и анализируют на % сердечного фиброза.

Хотя вышеприведенное письменное описание соединений, применений и способов, описанных в данном документе, позволяет специалисту в данной области техники создавать и применять соединения, применения и способы, описанные в данном документе, специалисты в данной области техники поймут и оценят существование вариаций, комбинаций и эквивалентов конкретного варианта осуществления, способа и примеров в данном документе. Соединения, применения и способы, предложенные в данном документе, следовательно, не должны ограничиваться описанными выше вариантами осуществления, способами или примерами, а скорее охватывают все варианты осуществления и способы в пределах объема и сущности соединений, применений и способов, предложенных в данном документе.

Все раскрытые в данном документе ссылки включены в качестве ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 выбран из группы, состоящей из фенила и пиридила, каждый из которых незамещен или замещен 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкила, который незамещен или замещен 1-3 фтором, и диазирина, который незамещен или замещен одним трифторметилом;

R^{2A} , R^{2B} , R^3 и R^4 определены по любому из (i)-(iii):

(i) R^{2A} представляет собой H или незамещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из H; C_3 - C_7 -циклоалкила, который незамещен или замещен 1-5 гидроксилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_1 - C_6 -аминоацилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкокси, незамещенным C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем или гидроксиметилом; $-CH_2N(H)C(O)CH_3$; $-CH_2CH_2SCH_3$; $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$; $-CH_2CH_2CONH_2$; 4-7-членного гетероцикла, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_1 - C_6 -ацилом или незамещенным C_1 - C_6 -аминоацилом; незамещенного C_6 - C_{10} -арила; незамещенного 5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S; и C_1 - C_6 -алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном, гидроксилом, C_1 - C_6 -алкокси, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

R^3 представляет собой фенил или пиридил, где указанный фенил замещен 2-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано и галогена, и где указанный пиридил является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C_1 - C_6 -алкила, незамещенного C_2 - C_6 -алкенила и C_1 - C_6 -алкокси, который незамещен или замещен 1-3 галогеном; и

R^4 представляет собой H, незамещенный C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкил, замещенный 1-3 незамещенным C_1 - C_6 -алкокси; или

(ii) R^{2A} представляет собой H или незамещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{2B} представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C_1 - C_6 -алкокси и C_1 - C_6 -алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном; и

R^3 представляет собой незамещенный C_2 - C_4 -алкил; и

R^4 представляет собой H, незамещенный C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -алкил, замещенный 1-3 незамещенным C_1 - C_6 -алкокси; или

(iii) R^{2A} и R^{2B} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием G^1 , где G^1 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, который содержит 1-4 атома N, O или S, где каждый G^1 необязательно конденсирован с фенольным кольцом,

при этом, когда G^1 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, он является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

галогена;

гидроксид;

C_6 - C_{10} -арила, который незамещен или замещен 1-5 галогеном, циано, гидроксидом, незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксидом, незамещенным C_6 - C_{10} -арилем, незамещенным аминами, аминами, замещенным 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_1 - C_6 -аминоацилом или C_1 - C_6 -аминоацилом, замещенным 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, циано, незамещенным C_1 - C_6 -алкилом или незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом;

незамещенного C_1 - C_6 -алкоксикарбонила;

C_1 - C_6 -аминоацита, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

C_1 - C_6 -ацита, который незамещен или замещен 1-3 незамещенным 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S, незамещенным C_6 - C_{10} -арилем или C_6 - C_{10} -арилем, замещенным 1-5 незамещенным аминами;

незамещенного аминотионила;

незамещенного аминосульфонила;

аминокарбониламина, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S; и

C_1 - C_6 -алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксидом; и

при этом, когда G^1 представляет собой 4-7-членный гетероцикл, который содержит 1-4 атома N, O или S, он является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

галогена;

гидроксид;

оксо;

C_6 - C_{10} -арила, который незамещен или замещен 1-5 галогеном, циано, гидроксидом, незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксидом, незамещенным C_6 - C_{10} -арилем, незамещенным аминами, аминами, замещенным 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_1 - C_6 -аминоацилом или C_1 - C_6 -аминоацилом, замещенным 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, гидроксидом, циано, незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_6 - C_{10} -арилем, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксидом, незамещенным C_1 - C_6 -алкокси или незамещенным C_1 - C_6 -аминоацилом;

незамещенного C_1 - C_6 -алкоксикарбонила;

C_1 - C_6 -аминоацита, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, незамещенным C_6 - C_{10} -арилем, незамещенным C_1 - C_6 -алкоксиалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S, или незамещенным 5-12-членным гетероарилем, который содержит 1-4 атома N, O или S;

C_1 - C_6 -ацита, который незамещен или замещен 1-3 незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S, незамещенным C_6 - C_{10} -арилем или C_6 - C_{10} -арилем, замещенным 1-5 незамещенным аминами;

пиридин-он-ила, который незамещен или замещен 1-4 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

аминотионила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

аминосульфонила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

аминокарбониламина, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

незамещенного 9-членного бициклического гетероцикла, который содержит 1-4 атома N, O или S, и

C_1 - C_6 -алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксидом;

R^3 выбран из группы, состоящей из незамещенного C_2 - C_6 -алкила; C_1 - C_6 -алкила, замещенного 1-3 незамещенным C_1 - C_6 -алкокси, циано или галогеном; C_3 - C_7 -циклоалкила, который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, циано или галогеном; незамещенного 4-7-членного гетероцикла;

ла, который содержит 1-4 атома N, O или S; C₆-C₁₀-арила, который незамещен или замещен 1-5 нитро, незамещенным C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси, замещенным 1-3 галогеном, галогеном, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, циано, незамещенным C₂-C₆-алкенилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, незамещенным фенилкарбонилем или незамещенным C₁-C₆-алкилом; и 5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, циано или незамещенным C₁-C₆-алкилом; и

R⁴ представляет собой H или незамещенный C₁-C₆-алкил; и

R⁵ представляет собой H, незамещенный C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-алкил, замещенный 1-3 гидроксильной группой;

при этом, когда применяют одно из положений (a)-(b), то R¹ представляет собой незамещенный пиридил, или пиридил или фенил, замещенные 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, незамещенного C₁-C₆-алкокси, незамещенного C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкила, замещенного 1-3 фтором, незамещенного диазиридила и диазиридила, замещенного одним трифторметилом, где фенил замещен 1-4 заместителями, отличными от метила или метокси:

(a) R^{2A} и R^{2B} являются такими, как определено по (i), и R³ представляет собой фенил, замещенный 2-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано и галогена;

(b) R^{2A} и R³ являются такими, как определено по (ii), и R^{2B} представляет собой 4-метоксифенил.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

R^{2A} представляет собой H или незамещенный C₁-C₆-алкил;

R^{2B} выбран из группы, состоящей из H; C₃-C₇-циклоалкила, который незамещен или замещен 1-5 гидроксильной группой, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-аминоацилом, незамещенным C₁-C₆-алкокси, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем или гидроксиметилем; -CH₂N(H)C(O)CH₃; -CH₂CH₂SCH₃; -CH₂CH₂S(O)₂CH₃; -CH₂CH₂CONH₂; 4-7-членного гетероцикла, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-ацилом или незамещенным C₁-C₆-аминоацилом; незамещенного C₆-C₁₀-арила; незамещенного 5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S; и C₁-C₆-алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном, гидроксильной группой, C₁-C₆-алкокси, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C₁-C₆-алкилом; и

R³ представляет собой фенил или пиридил, где указанный фенил замещен 2-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано и галогена, и где указанный пиридил является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C₁-C₆-алкила, незамещенного C₂-C₆-алкенила и C₁-C₆-алкокси, который незамещен или замещен 1-3 галогеном.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, где R³ представляет собой фенил, замещенный 2-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из циано и галогена, или пиридил, который является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного C₁-C₆-алкила, незамещенного C₂-C₆-алкенила и C₁-C₆-алкокси, который незамещен или замещен 1-3 галогеном; например, где R³ представляет собой фенил, замещенный 2-5 галогеновыми заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl; в частности, где R³ дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями -CN.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.2 или 3, где R^{2A} представляет собой замещенный C₁-C₆-алкил.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.2 или 3, где R^{2A} представляет собой H.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.2-5, где R^{2B} представляет собой C₁-C₆-алкил, который незамещен или замещен 1-3 галогеном, гидроксильной группой, C₁-C₆-алкокси, который незамещен или замещен 1-3 галогеном, или 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 незамещенным C₁-C₆-алкилом; (i) например, где R^{2B} выбран из группы, состоящей из метила, гидроксиметила и изопропила; или (ii) например, где R^{2B} представляет собой C₁-C₆-алкил, замещенный а) 1-3 C₁-C₆-алкокси, который незамещен или замещен 1-3 галогеном, или б) 1-3 оксетанилом, который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C₁-C₆-алкилом; в частности, где R^{2B} представляет собой метил, замещенный 1-3 незамещенным 3-оксетанилом; или (iii), например, где R^{2B} представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, который незамещен или замещен 1-5 гидроксильной группой, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-аминоацилом, незамещенным C₁-C₆-алкокси, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем или гидроксиметилем; в частности, где R^{2B} представляет собой циклобутанил, который незамещен или замещен 1-5 гидроксильной группой, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-аминоацилом, незамещенным C₁-C₆-алкокси, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем или гидроксиметилем; или (iv) например, где R^{2B} представляет собой 4-7-членный гетероцикл, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-ацилом или незамещенным C₁-C₆-аминоацилом; в частности, где R^{2B} представляет собой оксетанил, который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C₁-C₆-алкилом,

незамещенным C₁-C₆-ацилом или незамещенным C₁-C₆-аминоацилом; в частности, где R^{2B} представляет собой 3-оксетанил, который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-ацилом или незамещенным C₁-C₆-аминоацилом.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

R^{2A} представляет собой H или незамещенный C₁-C₆-алкил;

R^{2B} представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых является незамещенным или замещенным 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C₁-C₆-алкокси и C₁-C₆-алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном; и

R³ представляет собой незамещенный C₂-C₄-алкил.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.7, где R^{2A} представляет собой H.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.7 или 8, где R^{2B} представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых является замещенным 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C₁-C₆-алкокси и C₁-C₆-алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном; например, где R^{2B} представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C₁-C₆-алкокси и C₁-C₆-алкила, замещенного 1-3 галогеном; в частности, где R^{2B} представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 1-4 -CF₃ или метокси.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.7-9, где R³ представляет собой изопропил.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где

R^{2A} и R^{2B} взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием G¹, где G¹ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, который содержит 1-4 атома N, O или S, где каждый G¹ необязательно конденсирован с фенольным кольцом,

при этом, когда G¹ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, он является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

галогена;

гидроксила;

C₆-C₁₀-арила, который незамещен или замещен 1-5 галогеном, циано, гидроксилом, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксилем, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным амино, амино, замещенным 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-аминоацилом или C₁-C₆-аминоацилом, замещенным 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, циано, незамещенным C₁-C₆-алкилом или незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом;

незамещенного C₁-C₆-алкоксикарбонила;

C₁-C₆-аминоацита, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

C₁-C₆-ацита, который незамещен или замещен 1-3 незамещенным 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S, незамещенным C₆-C₁₀-арилом или C₆-C₁₀-арилом, замещенным 1-5 незамещенным амино;

незамещенного аминотионила;

незамещенного аминосульфонилла;

аминокарбониламино, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклом, который содержит 1-4 атома N, O или S; и

C₁-C₆-алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксилом; и

при этом, когда G¹ представляет собой 4-7-членный гетероцикл, который содержит 1-4 атома N, O или S, он является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

галогена;

гидроксила;

оксо;

C₆-C₁₀-арила, который незамещен или замещен 1-5 галогеном, циано, гидроксилом, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксилем, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным амино, амино, замещенным 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-аминоацилом или C₁-C₆-аминоацилом, замещенным 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, гидроксилом, циано, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксилем, незамещенным C₁-C₆-алкокси или незамещенным C₁-C₆-аминоацилом;

незамещенного C₁-C₆-алкоксикарбонила;

C₁-C₆-аминоацила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксиалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, или незамещенным 5-12-членным гетероарилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

C₁-C₆-ацила, который незамещен или замещен 1-3 незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, незамещенным C₆-C₁₀-арилом или C₆-C₁₀-арилом, замещенным 1-5 незамещенным амином;

пиридин-он-ила, который незамещен или замещен 1-4 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

аминотионила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

аминосульфонил, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

аминокарбониламино, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

незамещенного 9-членного бициклического гетероциклила, который содержит 1-4 атома N, O или S, и

C₁-C₆-алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксильной группой; и

R³ выбран из группы, состоящей из незамещенного C₂-C₆-алкила; C₁-C₆-алкила, замещенного 1-3 незамещенным C₁-C₆-алкокси, циано или галогеном; C₃-C₇-циклоалкила, который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C₁-C₆-алкилом, циано или галогеном; незамещенного 4-7-членного гетероциклила, который содержит 1-4 атома N, O или S; C₆-C₁₀-арила, который незамещен или замещен 1-5 нитро, незамещенным C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси, замещенным 1-3 галогеном, галогеном, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, циано, незамещенным C₂-C₆-алкенилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонил, незамещенным фенилкарбонил или незамещенным C₁-C₆-алкилом; и 5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, циано или незамещенным C₁-C₆-алкилом.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.11, где G¹ выбран из группы, состоящей из незамещенного 2,3-дигидро-1H-индена, C₃-C₇-циклоалкила и 4-7-членного гетероциклила, который содержит 1-4 атома N, O или S,

при этом, когда G¹ представляет собой C₃-C₇-циклоалкил, он является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

галогена;

гидроксильной группы;

C₆-C₁₀-арила, который незамещен или замещен 1-5 галогеном, циано, гидроксильной группой, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонил, незамещенным карбоксильной группой, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным амином, амином, замещенным 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-аминоацилом или C₁-C₆-аминоацилом, замещенным 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, циано, незамещенным C₁-C₆-алкилом или незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом;

незамещенного C₁-C₆-алкоксикарбонила;

C₁-C₆-аминоацила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

C₁-C₆-ацила, который незамещен или замещен 1-3 незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, незамещенным C₆-C₁₀-арилом или C₆-C₁₀-арилом, замещенным 1-5 незамещенным амином;

незамещенного аминотионила;

незамещенного аминосульфонил;

аминокарбониламино, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S; и

C₁-C₆-алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксильной группой; и

при этом, когда G¹ представляет собой 4-7-членный гетероциклил, который содержит 1-4 атома N, O или S, он является незамещенным или замещенным 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

галогена;

гидроксильной группы;

окси;

C₆-C₁₀-арила, который незамещен или замещен 1-5 галогеном, циано, гидроксильной группой, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонил, незамещенным карбоксильной группой, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным амином, амином, замещенным 1-2

незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-аминоацилом или C₁-C₆-аминоацилом, замещенным 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, гидроксилом, циано, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксилем, незамещенным C₁-C₆-алкокси или незамещенным C₁-C₆-аминоацилом;

незамещенного C₁-C₆-алкоксикарбонила;

C₁-C₆-аминоацила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксиалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, или незамещенным 5-12-членным гетероарилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

C₁-C₆-ацила, который незамещен или замещен 1-3 незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, незамещенным C₆-C₁₀-арилом или C₆-C₁₀-арилом, замещенным 1-5 незамещенным амином;

пиридин-он-ила, который незамещен или замещен 1-4 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

аминотионила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

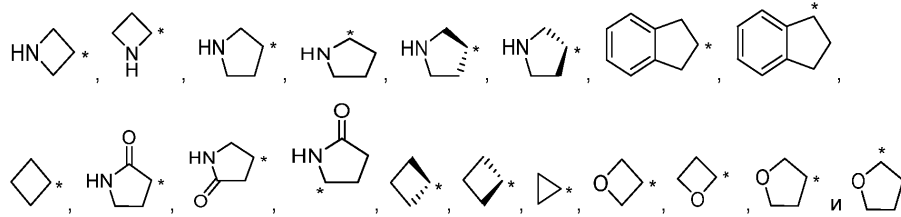
аминосульфила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

аминокарбониламино, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

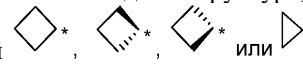
незамещенного 9-членного бициклического гетероциклила, который содержит 1-4 атома N, O или S, и

C₁-C₆-алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксилом;

(i) например, где G¹ выбран из группы, состоящей из:



где * указывает точку присоединения к исходной структуре;

где, когда G¹ представляет собой , он незамещен или замещен 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

галогена;

гидроксила;

C₆-C₁₀-арила, который незамещен или замещен 1-5 галогеном, циано, гидроксилом, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксилем, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным амином, амином, замещенным 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₁-C₆-аминоацилом или C₁-C₆-аминоацилом, замещенным 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, циано, незамещенным C₁-C₆-алкилом или незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом;

незамещенного C₁-C₆-алкоксикарбонила;

C₁-C₆-аминоацила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

C₁-C₆-ацила, который незамещен или замещен 1-3 незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, незамещенным C₆-C₁₀-арилом или C₆-C₁₀-арилом, замещенным 1-5 незамещенным амином;

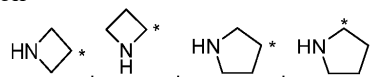
незамещенного аминотионила;

незамещенного аминосульфила;

аминокарбониламино, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S; и

C₁-C₆-алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксилом; и

где, когда G¹ представляет собой



галогена;
гидроксила;
оксо;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, гидроксилом, циано, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксилем, незамещенным C₁-C₆-алкокси или незамещенным C₁-C₆-аминоацилом;

C₁-C₆-аминоацита, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксиалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, или незамещенным 5-12-членным гетероарилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

аминокарбониламино, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

C₁-C₆-алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксилом;

OKCO;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, гидроксилом, циано, незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксилем, незамещенным C₁-C₆-алкокси или незамещенным C₁-C₆-аминоацилом;

C₁-C₆-аминоацита, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незамещенным C₃-C₇-циклоалкилом, незамещенным C₆-C₁₀-арилом, незамещенным C₁-C₆-алкоксиалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, или незамещенным 5-12-членным гетероарилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

аминокарбониламино, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C₁-C₆-алкилом, незаме-

щенным C_3 - C_7 -циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

незамещенного 9-членного бициклического гетероциклила, который содержит 1-4 атома N, O или S, и

C_1 - C_6 -алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксилом;

или (ii) например, где G^1 замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из:

галогена;

гидроксила;

оксо;

C_6 - C_{10} -арила, который незамещен или замещен 1-5 галогеном, циано, гидроксилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксилем, незамещенным C_6 - C_{10} -арилом, незамещенным амино, амино, замещенным 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_1 - C_6 -аминоацилом или C_1 - C_6 -аминоацилом, замещенным 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

5-12-членного гетероарила, который содержит 1-4 атома N, O или S и который незамещен или замещен 1-4 галогеном, гидроксилом, циано, незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_6 - C_{10} -арилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, незамещенным карбоксилем, незамещенным C_1 - C_6 -алкокси или незамещенным C_1 - C_6 -аминоацилом;

незамещенного C_1 - C_6 -алкоксикарбонила;

C_1 - C_6 -аминоацита, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, незамещенным C_6 - C_{10} -арилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкоксиалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, или незамещенным 5-12-членным гетероарилом, который содержит 1-4 атома N, O или S;

C_1 - C_6 -ацита, который незамещен или замещен 1-3 незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S, незамещенным C_6 - C_{10} -арилом или C_6 - C_{10} -арилом, замещенным 1-5 незамещенным амино;

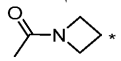
пиридин-он-ила, который незамещен или замещен 1-4 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

аминотионила, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

аминосульфонилла, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом;

аминокарбониламино, который незамещен или замещен 1-2 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом или незамещенным 4-7-членным гетероциклилом, который содержит 1-4 атома N, O или S; и

C_1 - C_6 -алкила, который незамещен или замещен 1-3 галогеном или гидроксилом;

в частности, где G^1 представляет собой .

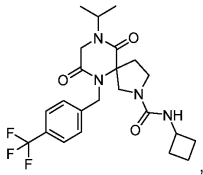
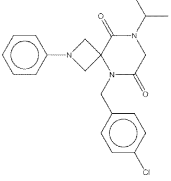
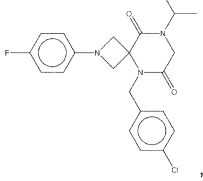
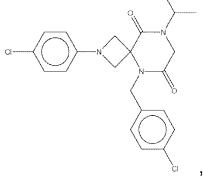
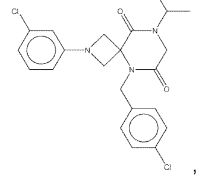
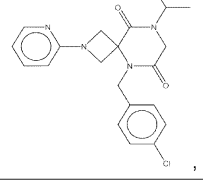
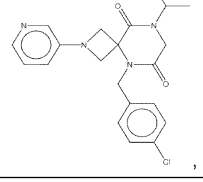
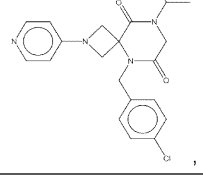
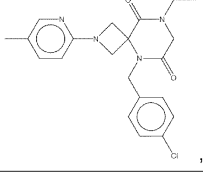
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.11 или 12, где R^3 выбран из группы, состоящей из незамещенного C_2 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкила, замещенного 1-3 незамещенным C_1 - C_6 -алкокси, циано или галогеном; C_3 - C_7 -циклоалкила, который незамещен или замещен 1-5 незамещенным C_1 - C_6 -алкилом, циано или галогеном; незамещенного 4-7-членного гетероциклила, который содержит 1-4 атома N, O или S; и C_6 - C_{10} -арила, который незамещен или замещен 1-5 нитро, незамещенным C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси, замещенным 1-3 галогеном, галогеном, незамещенным C_3 - C_7 -циклоалкилом, циано, незамещенным C_2 - C_6 -алкенилом, незамещенным C_1 - C_6 -алкоксикарбонилем, незамещенным фенилкарбонилем или незамещенным C_1 - C_6 -алкилом; (i) например, где R^3 представляет собой фенил, замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси, замещенного 1-3 галогеном, галогена, незамещенного C_3 - C_7 -циклоалкила, циано, незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, незамещенного C_1 - C_6 -алкоксикарбонила, незамещенного фенилкарбонила и незамещенного C_1 - C_6 -алкила; в частности, где R^3 представляет собой фенил, замещенный 1-5 F и CN; или (ii) например, где R^3 представляет собой C_3 - C_7 -циклоалкил, замещенный 1-5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано и галогена; или (iii) например, где R^3 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, циано и галогена.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-13, где R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил, замещенный 1-3 незамещенным C_1 - C_6 -алкокси.

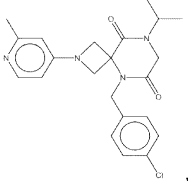
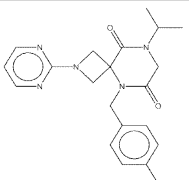
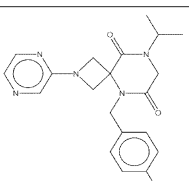
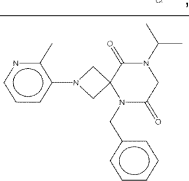
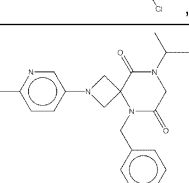
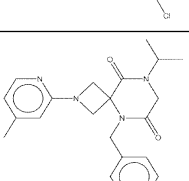
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-14, где R^5 представляет собой H.

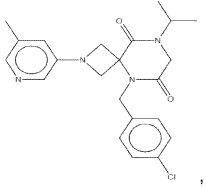
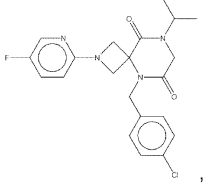
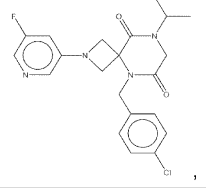
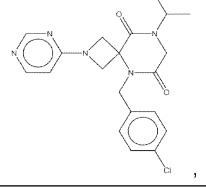
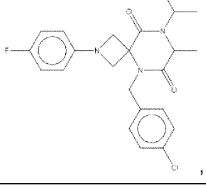
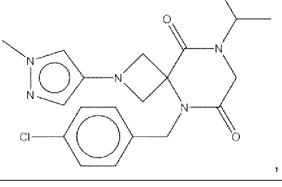
16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-15, где R^1 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкила, который незамещен или замещен 1-3 фтором, и диазиридила, который незамещен или замещен одним трифторметилом; например, где R^1 представляет собой фенил, замещенный 1-5 трифторметилом.

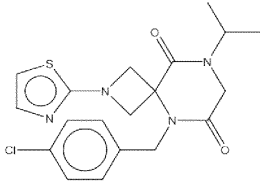
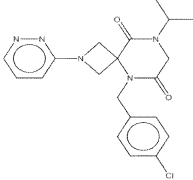
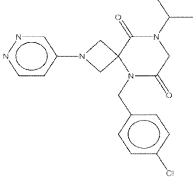
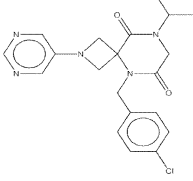
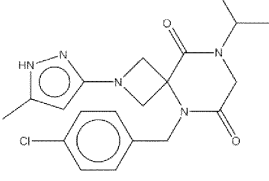
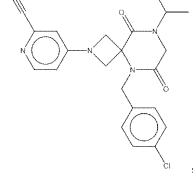
17. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

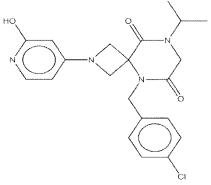
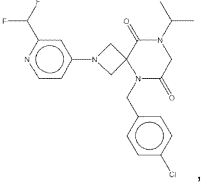
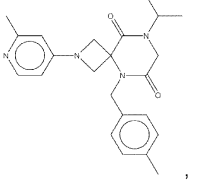
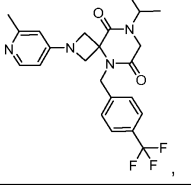
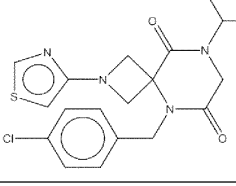
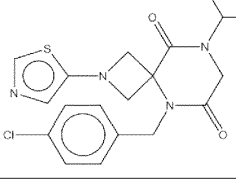
№	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

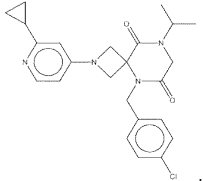
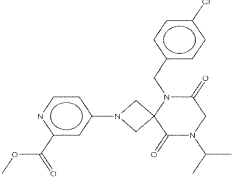
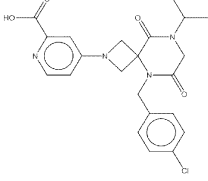
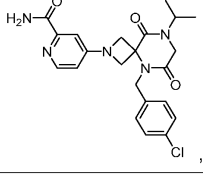
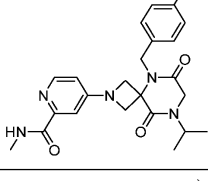
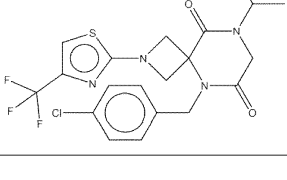
045362

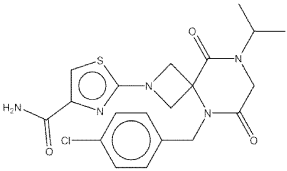
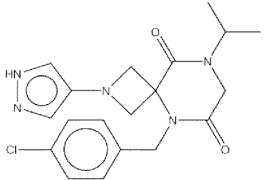
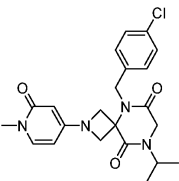
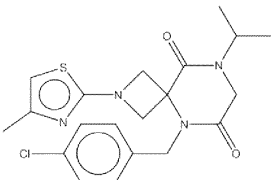
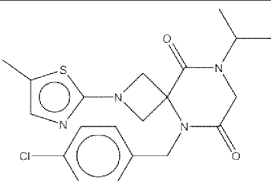
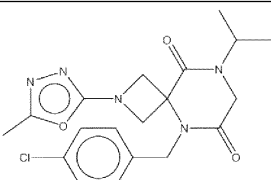
10	
11	
12	
13	
14	
15	

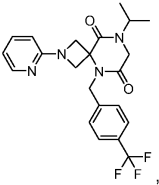
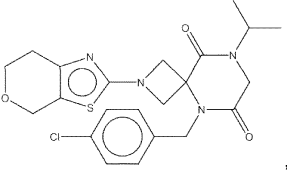
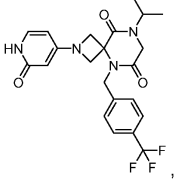
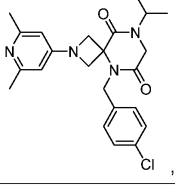
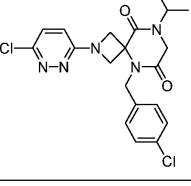
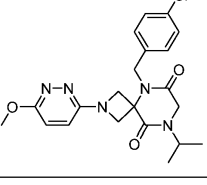
16	
17	
18	
19	
20	
21	

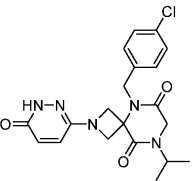
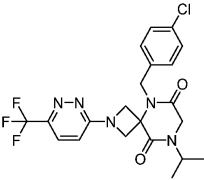
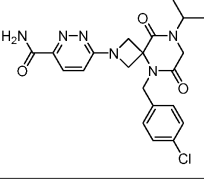
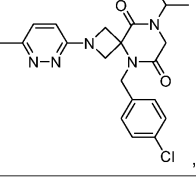
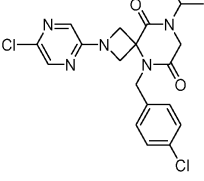
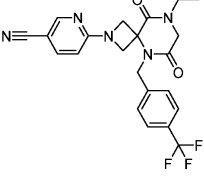
22	 <chem>CC(C)N1C(=O)CCN(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C3CCN(C3)c4ccsc4</chem>
23	 <chem>CC(C)N1C(=O)CCN(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C3CCN(C3)c4nn[nH]4</chem>
24	 <chem>CC(C)N1C(=O)CCN(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C3CCN(C3)c4nn[nH]4</chem>
25	 <chem>CC(C)N1C(=O)CCN(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C3CCN(C3)c4nn[nH]4</chem>
26	 <chem>CC(C)N1C(=O)CCN(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C3CCN(C3)c4c[nH]c5cc(C)cc45</chem>
27	 <chem>CC(C)N1C(=O)CCN(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C3CCN(C3)c4ccncc4C#N</chem>

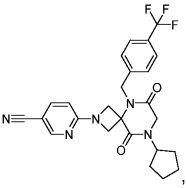
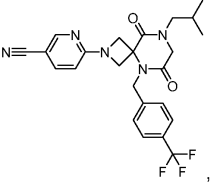
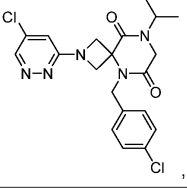
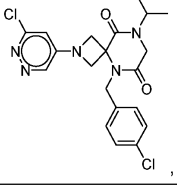
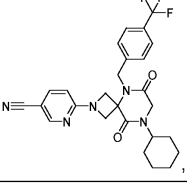
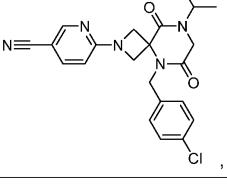
28	
29	
30	
31	
32	
33	

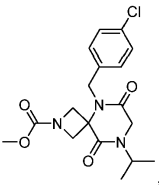
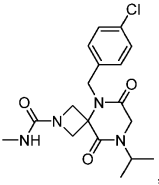
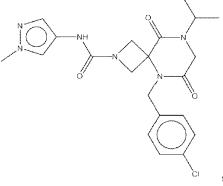
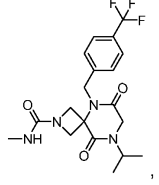
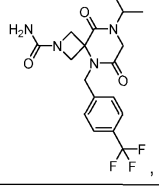
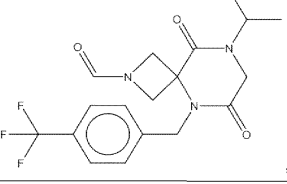
34	
35	
36	
37	
38	
39	

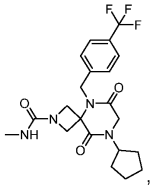
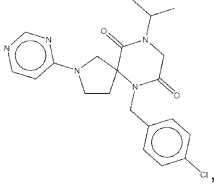
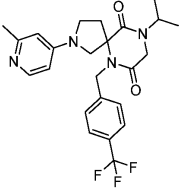
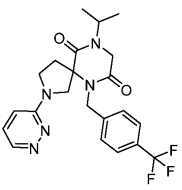
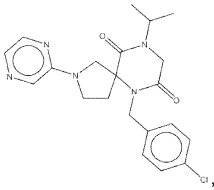
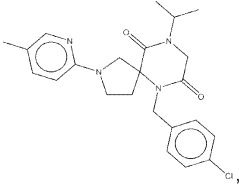
40	
41	
42	
43	
44	
45	

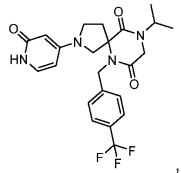
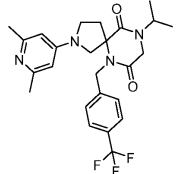
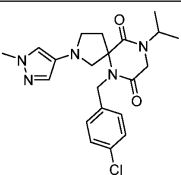
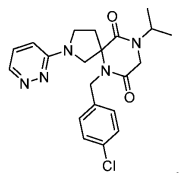
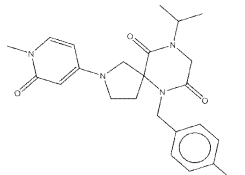
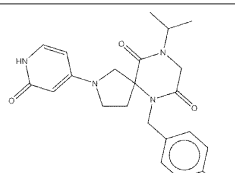
46	
47	
48	
49	
50	
51	

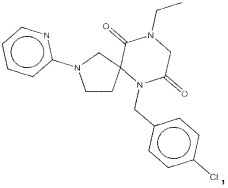
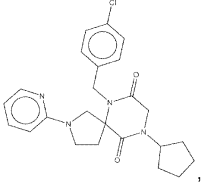
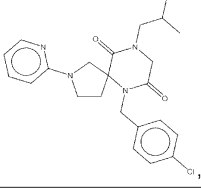
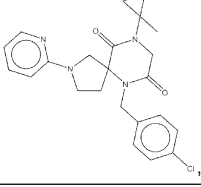
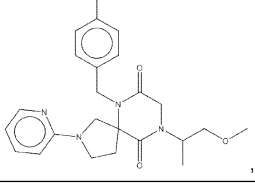
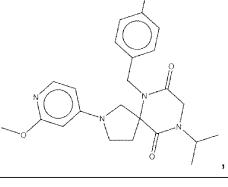
52	
53	
54	
55	
56	
57	

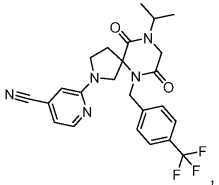
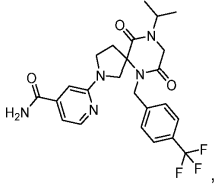
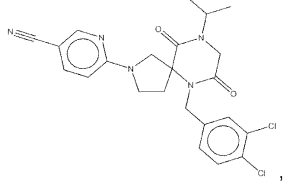
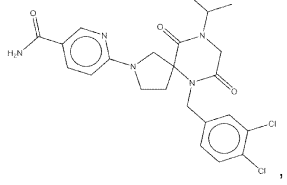
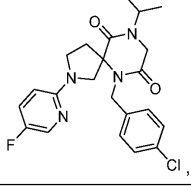
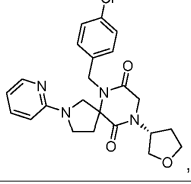
58	
59	
60	
61	
62	
63	

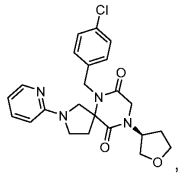
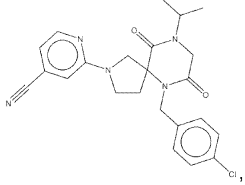
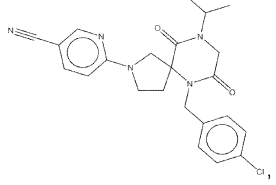
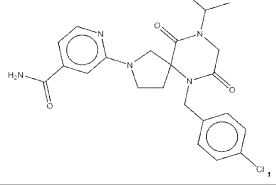
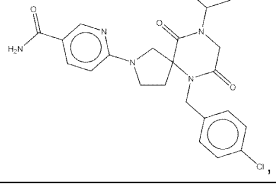
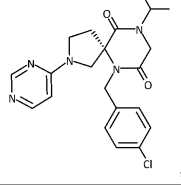
64	 <chem>CC(C)N(C(=O)CC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)OC)Cc3ccc(Cl)cc3</chem>
65	 <chem>CC(C)N(C(=O)CC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N)Cc3ccc(Cl)cc3</chem>
66	 <chem>CC(C)N(C(=O)CC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N)Cc3ccc(Cl)cc3C(=O)Nc4cc(C)nn4</chem>
67	 <chem>CC(C)N(C(=O)CC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N)Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>
68	 <chem>CC(C)N(C(=O)CC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N)Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3C(=O)N</chem>
69	 <chem>CC(C)N(C(=O)CC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N)Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3C(=O)N</chem>

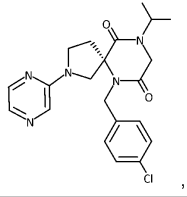
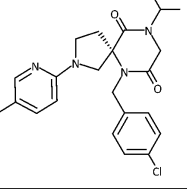
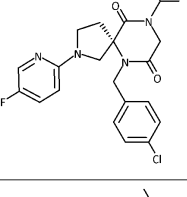
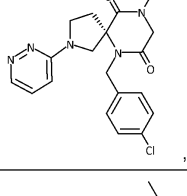
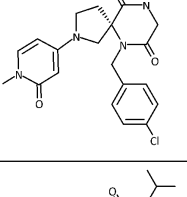
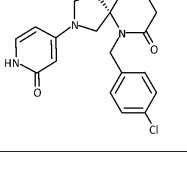
70	
71	
72	
73	
74	
75	

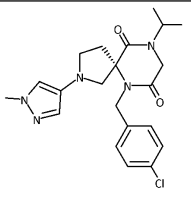
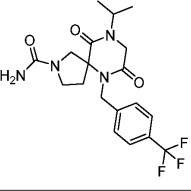
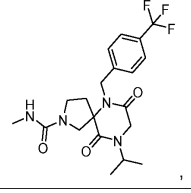
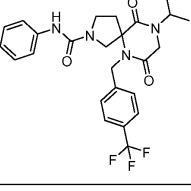
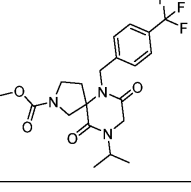
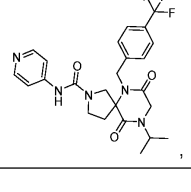
76	
77	
78	
79	
80	
81	

82	
83	
84	
85	
86	
87	

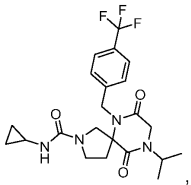
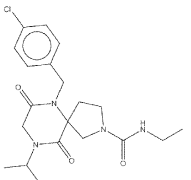
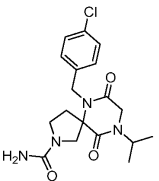
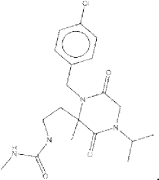
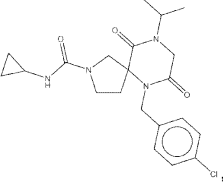
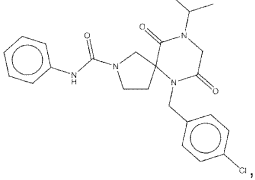
88	
89	
90	
91	
92	
93	

94	
95	
96	
97	
98	
99	

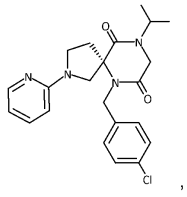
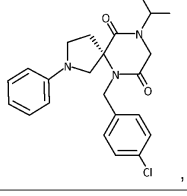
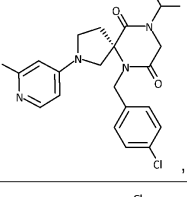
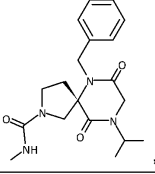
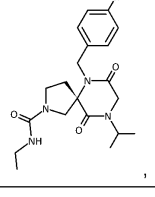
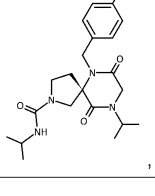
100	
101	
102	
103	
104	
105	

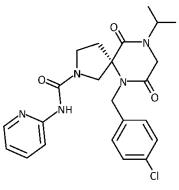
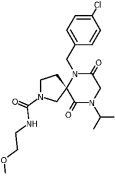
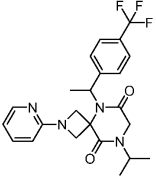
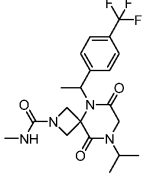
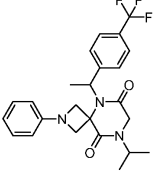
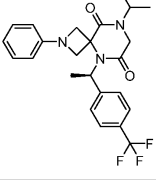
106	
107	
108	
109	
110	
111	

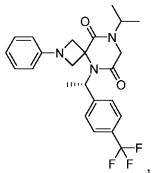
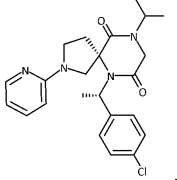
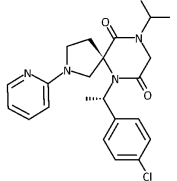
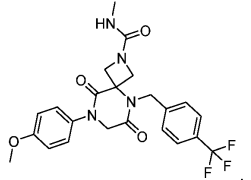
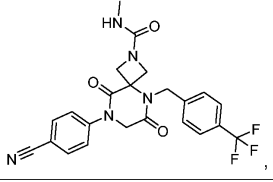
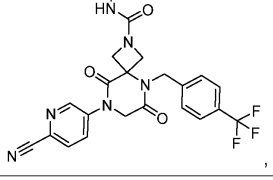
112	Chemical structure 112: A bicyclic amide (1,4-dioxane-2,5-dione) with a 4-(trifluoromethyl)benzyl group attached to the nitrogen at position 3. The nitrogen at position 1 is substituted with a tert-butyl amide group.
113	Chemical structure 113: A bicyclic amide (1,4-dioxane-2,5-dione) with a 4-(trifluoromethyl)benzyl group attached to the nitrogen at position 3. The nitrogen at position 1 is substituted with a pyridin-2-yl amide group.
114	Chemical structure 114: A bicyclic amide (1,4-dioxane-2,5-dione) with a 4-(trifluoromethyl)benzyl group attached to the nitrogen at position 3. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-methyl-1H-imidazol-2-yl amide group.
115	Chemical structure 115: A bicyclic amide (1,4-dioxane-2,5-dione) with a 4-(trifluoromethyl)benzyl group attached to the nitrogen at position 3. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-fluorophenyl amide group.
116	Chemical structure 116: A bicyclic amide (1,4-dioxane-2,5-dione) with a 4-(trifluoromethyl)benzyl group attached to the nitrogen at position 3. The nitrogen at position 1 is substituted with an ethyl amide group.
117	Chemical structure 117: A bicyclic amide (1,4-dioxane-2,5-dione) with a 4-(trifluoromethyl)benzyl group attached to the nitrogen at position 3. The nitrogen at position 1 is substituted with an isopropyl amide group.

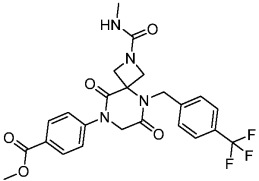
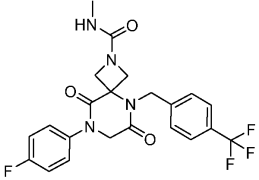
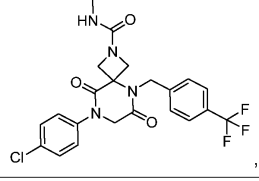
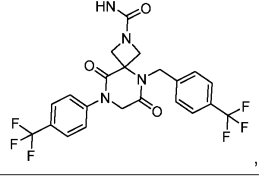
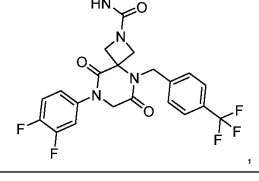
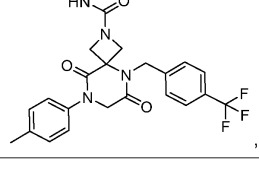
118	
119	
120	
121	
122	
123	

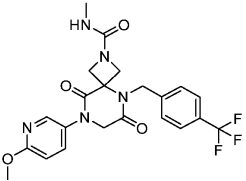
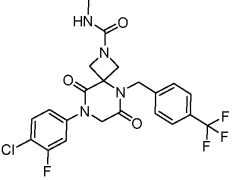
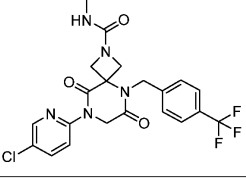
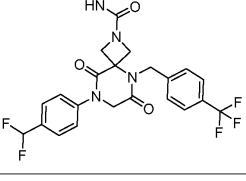
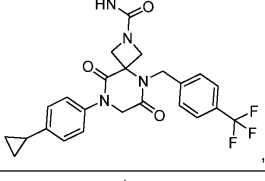
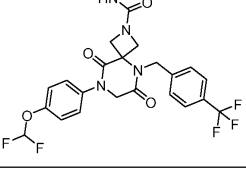
124	Chemical structure 124: A bicyclic molecule consisting of a 2,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5(1H)-one core. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The nitrogen at position 3 is substituted with a 2-aminopropan-1-yl group. The structure is shown with stereochemistry: the 4-chlorobenzyl group is on a wedge and the 2-aminopropan-1-yl group is on a dash.
125	Chemical structure 125: A bicyclic molecule consisting of a 2,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5(1H)-one core. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The nitrogen at position 3 is substituted with a cyclopropyl group. The structure is shown with stereochemistry: the 4-chlorobenzyl group is on a wedge and the cyclopropyl group is on a dash.
126	Chemical structure 126: A bicyclic molecule consisting of a 2,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5(1H)-one core. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The nitrogen at position 3 is substituted with a benzyl group. The structure is shown with stereochemistry: the 4-chlorobenzyl group is on a wedge and the benzyl group is on a dash.
127	Chemical structure 127: A bicyclic molecule consisting of a 2,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5(1H)-one core. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The nitrogen at position 3 is substituted with a phenyl group. The structure is shown with stereochemistry: the 4-chlorobenzyl group is on a wedge and the phenyl group is on a dash.
128	Chemical structure 128: A bicyclic molecule consisting of a 2,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5(1H)-one core. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The nitrogen at position 3 is substituted with a pyridin-2-yl group. The structure is shown with stereochemistry: the 4-chlorobenzyl group is on a wedge and the pyridin-2-yl group is on a dash.
129	Chemical structure 129: A bicyclic molecule consisting of a 2,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5(1H)-one core. The nitrogen at position 1 is substituted with a 4-chlorobenzyl group. The nitrogen at position 3 is substituted with a 3-methylpyridin-2-yl group. The structure is shown with stereochemistry: the 4-chlorobenzyl group is on a wedge and the 3-methylpyridin-2-yl group is on a dash.

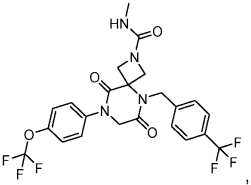
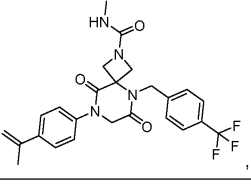
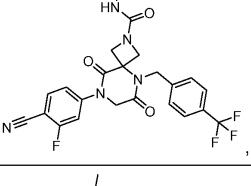
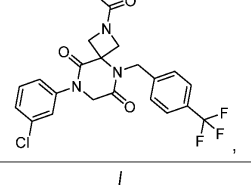
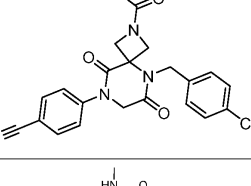
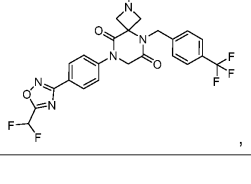
130	
131	
132	
133	
134	
135	

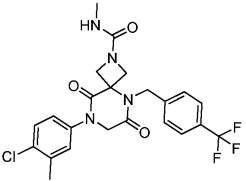
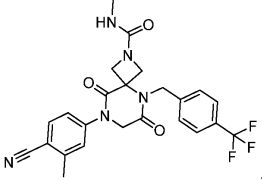
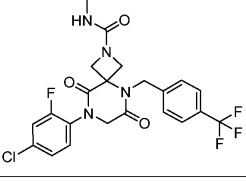
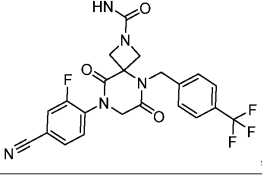
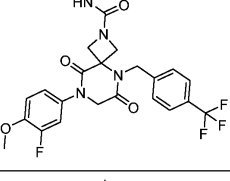
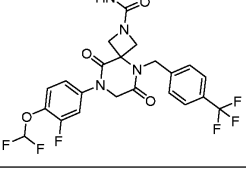
136	
137	
138	
139	
140	
141	

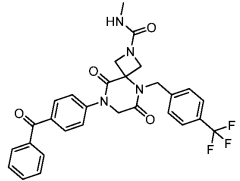
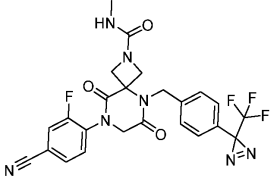
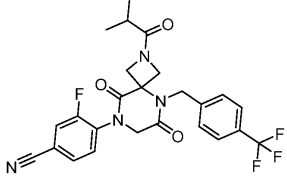
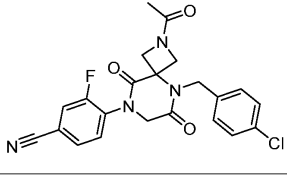
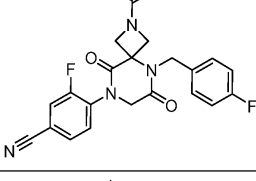
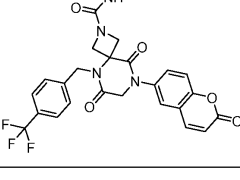
142	
143	
144	
145	
146	
147	

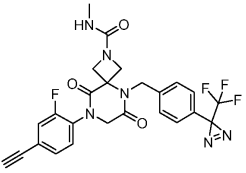
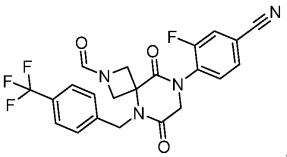
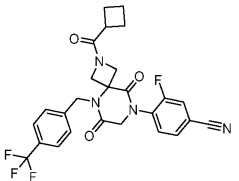
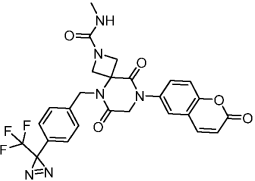
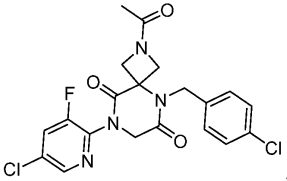
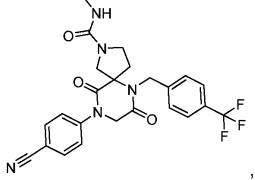
148	
149	
150	
151	
152	
153	

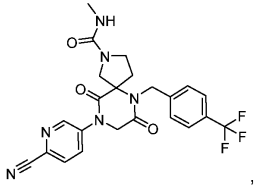
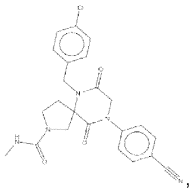
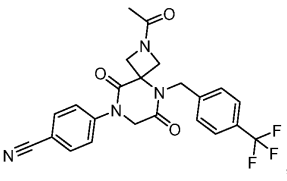
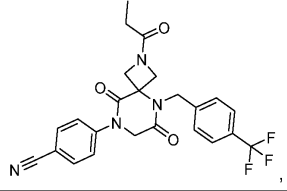
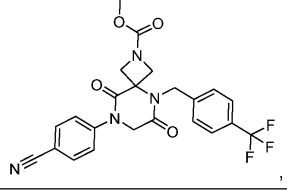
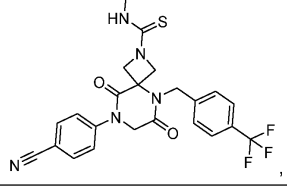
154	 ,
155	 ,
156	 ,
157	 ,
158	 ,
159	 ,

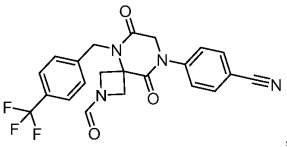
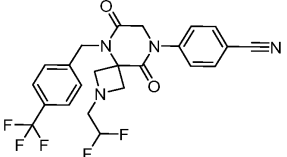
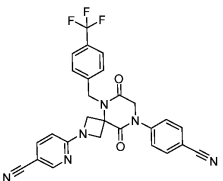
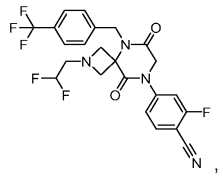
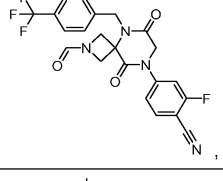
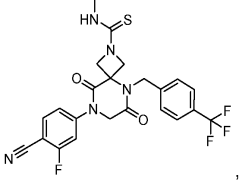
160	
161	
162	
163	
164	
165	

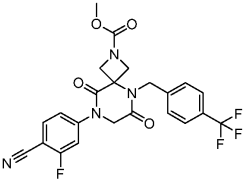
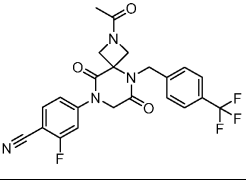
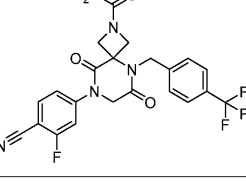
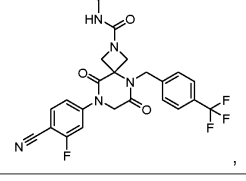
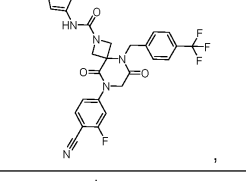
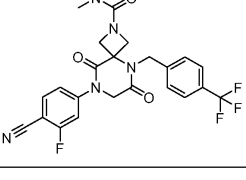
166	 <chem>CN(C)C(=O)N1CC2C(=O)N(Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N2C(=O)N1c4ccc(Cl)cc4</chem>
167	 <chem>CN(C)C(=O)N1CC2C(=O)N(Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N2C(=O)N1c4ccc(N#N)cc4</chem>
168	 <chem>CN(C)C(=O)N1CC2C(=O)N(Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N2C(=O)N1c4cc(F)cc(Cl)c4</chem>
169	 <chem>CN(C)C(=O)N1CC2C(=O)N(Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N2C(=O)N1c4ccc(N#N)c(F)c4</chem>
170	 <chem>CN(C)C(=O)N1CC2C(=O)N(Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N2C(=O)N1c4cc(F)cc(I)c4</chem>
171	 <chem>CN(C)C(=O)N1CC2C(=O)N(Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N2C(=O)N1c4cc(OC(F)F)c(F)c(F)c4</chem>

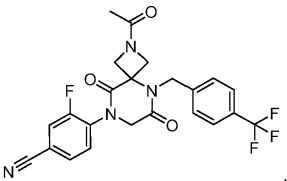
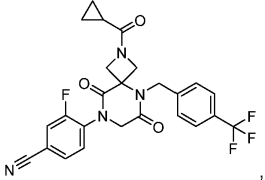
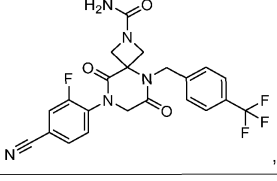
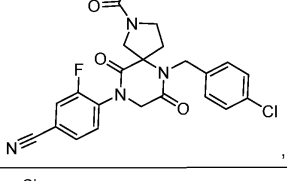
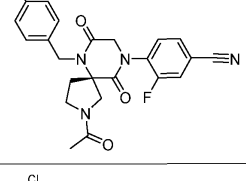
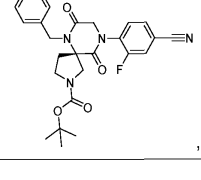
172	
173	
174	
175	
176	
177	

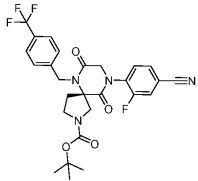
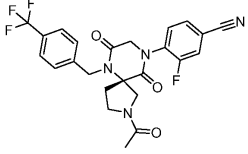
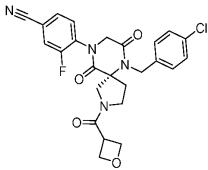
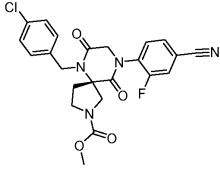
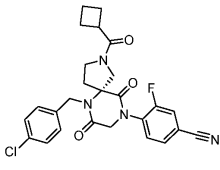
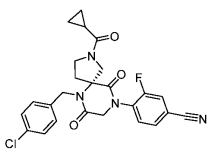
178	 ,
179	 ,
180	 ,
181	 ,
182	 ,
183	 ,

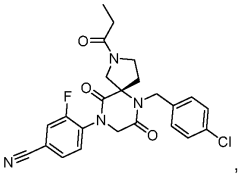
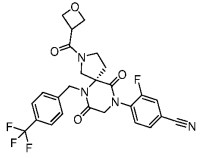
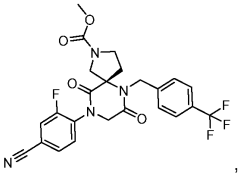
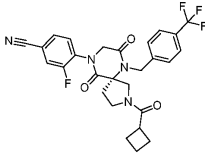
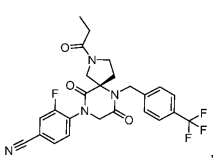
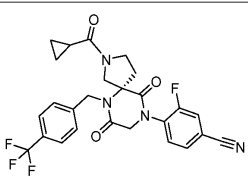
184	 <chem>CNC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C#N)c4ccc(C#N)cc4</chem>
185	 <chem>Ic1ccc(cc1)N2C(=O)N(C2)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C#N)c4ccc(C#N)cc4</chem>
186	 <chem>CNC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C#N)c4ccc(C#N)cc4</chem>
187	 <chem>CCNC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C#N)c4ccc(C#N)cc4</chem>
188	 <chem>COC(=O)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C#N)c4ccc(C#N)cc4</chem>
189	 <chem>CNC(=S)N1CC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C#N)c4ccc(C#N)cc4</chem>

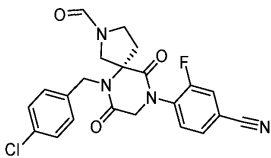
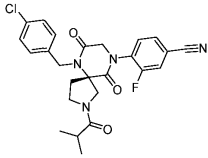
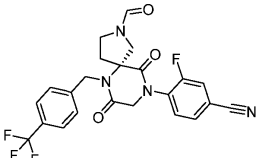
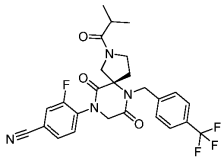
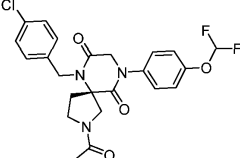
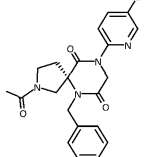
190	
191	
192	
193	
194	
195	

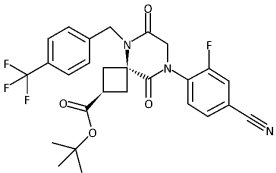
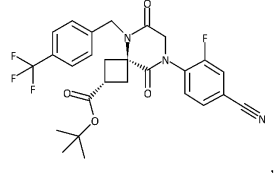
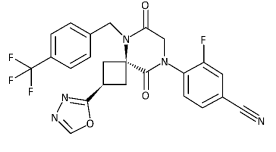
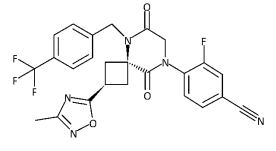
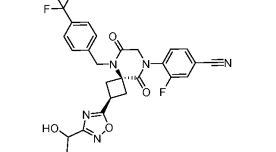
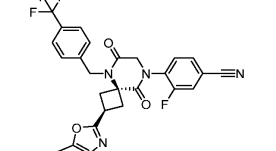
196	
197	
198	
199	
200	
201	

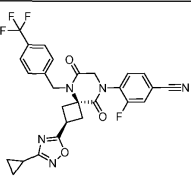
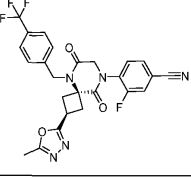
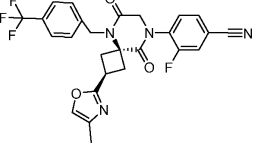
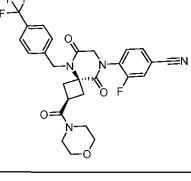
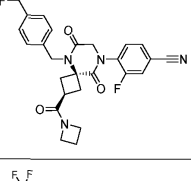
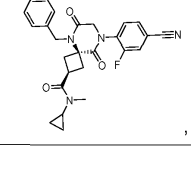
202	
203	
204	
205	
206	
207	

208	
209	
210	
211	
212	
213	

214	
215	
216	
217	
218	
219	

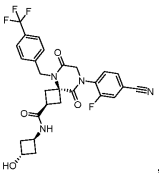
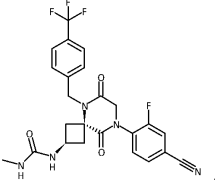
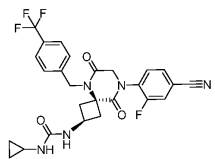
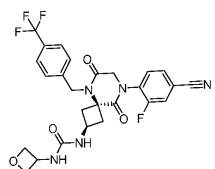
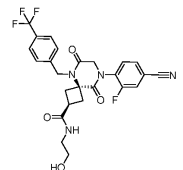
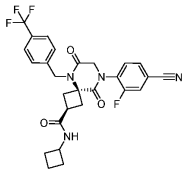
220	
221	
222	
223	
224	
225	

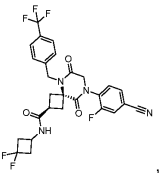
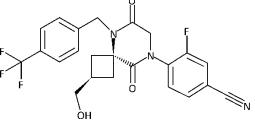
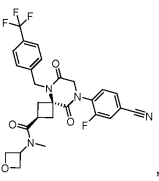
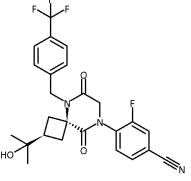
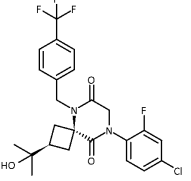
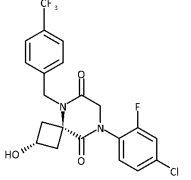
226	 1
227	 1
228	 1
229	 1
230	 1
231	 1

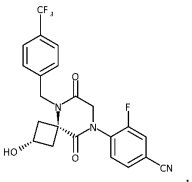
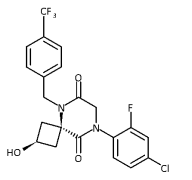
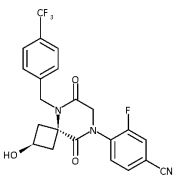
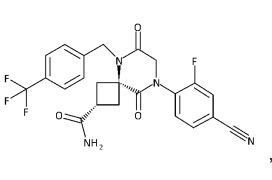
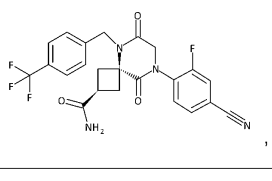
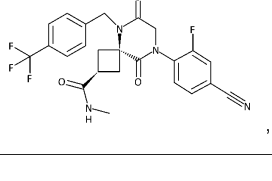
232	
233	
234	
235	
236	
237	

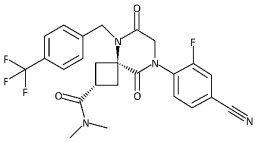
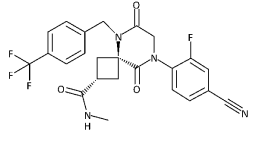
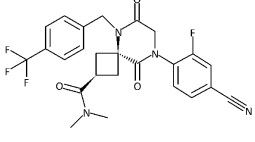
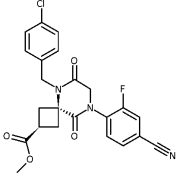
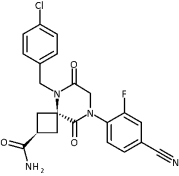
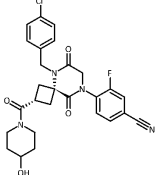
045362

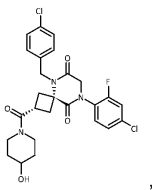
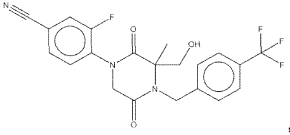
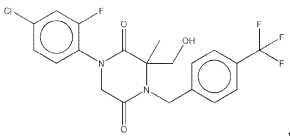
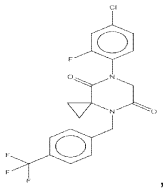
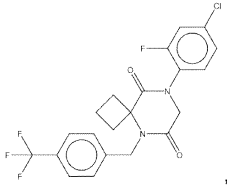
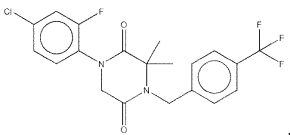
238	 <chem>NC(=O)C1CC(C1)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3C(=O)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)C(F)=CC#N)C3=O</chem>
239	 <chem>NC(=O)C1CC(C1)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3C(=O)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)C(F)=CC#N)C3=O</chem>
240	 <chem>NC(=O)C1CC(C1)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3C(=O)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)C(F)=CC#N)C3=O</chem>
241	 <chem>NC(=O)C1CC(C1)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3C(=O)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)C(F)=CC#N)C3=O</chem>
242	 <chem>NC(=O)C1CC(C1)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3C(=O)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)C(F)=CC#N)C3=O</chem>
243	 <chem>NC(=O)C1CC(C1)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3C(=O)C(=O)N(C4=CC=C(C=C4)C(F)=CC#N)C3=O</chem>

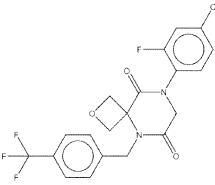
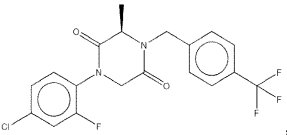
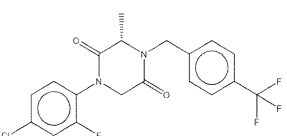
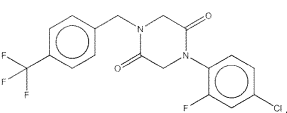
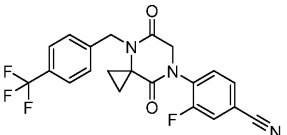
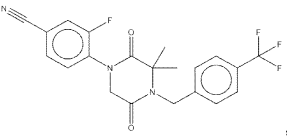
244	
245	
246	
247	
248	
249	

250	 1
251	 1
252	 1
253	 1
254	 1
255	 1

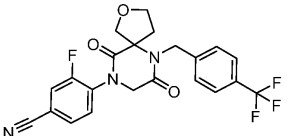
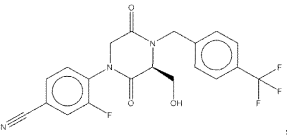
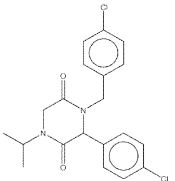
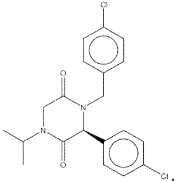
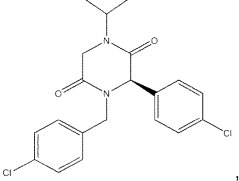
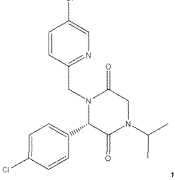
256	
257	
258	
259	
260	
261	

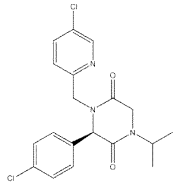
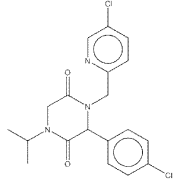
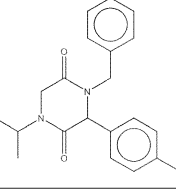
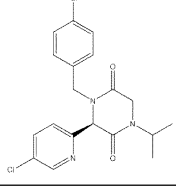
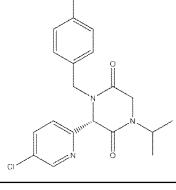
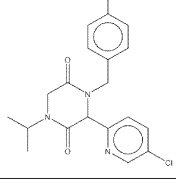
262	 1
263	 1
264	 1
265	 1
266	 1
267	 1

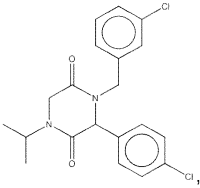
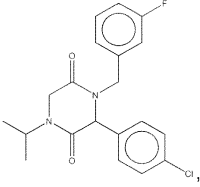
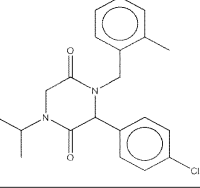
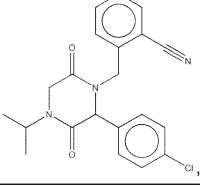
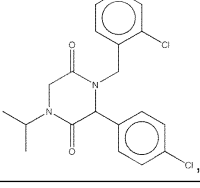
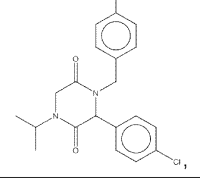
268	 1
269	 1
270	 1
271	 1
272	 1
273	 1

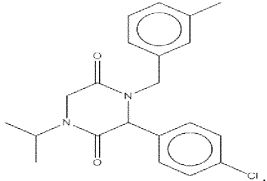
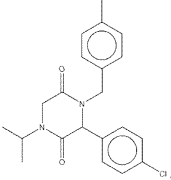
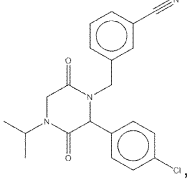
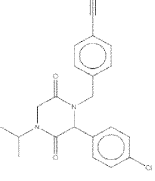
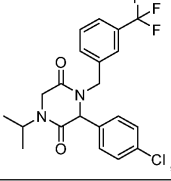
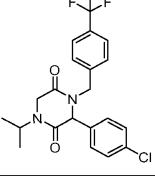
274	
275	
276	
277	
278	
279	

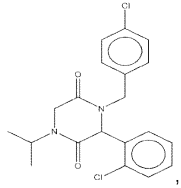
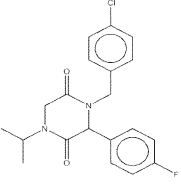
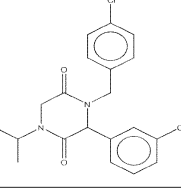
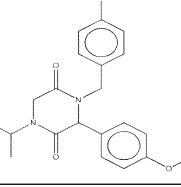
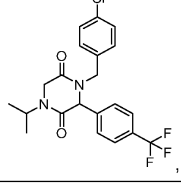
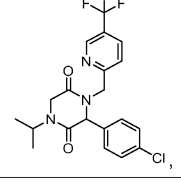
280	 <chem>C1CN(C(=O)N1Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)C2=CC=C(C=C2)C(F)=CC#N</chem>
281	 <chem>C1CN(C(=O)N1Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)C2=CC=C(C=C2)C(F)=CC(F)=C2</chem>
282	 <chem>C1CN(C(=O)N1Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)C2=CC=C(C=C2)C(F)=CC#N</chem>
283	 <chem>C1CN(C(=O)N1Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)C2=CC=C(C=C2)C(F)=CC#N</chem>
284	 <chem>C1CN(C(=O)N1Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)C2=CC=C(C=C2)C(F)=CC#N</chem>
285	 <chem>C1CN(C(=O)N1Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F)C2=CC=C(C=C2)C(F)=CC#N</chem>

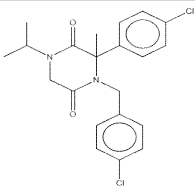
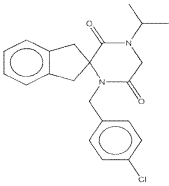
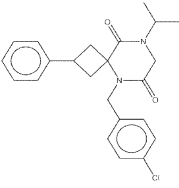
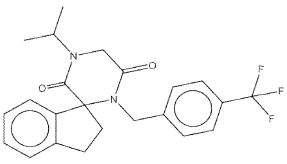
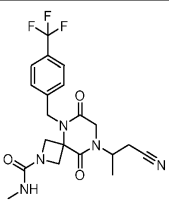
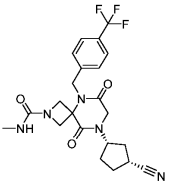
286	
287	
288	
289	
290	
291	

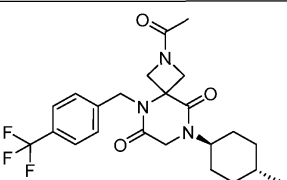
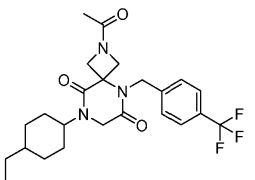
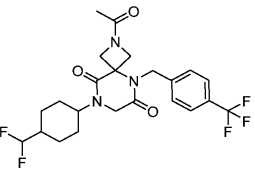
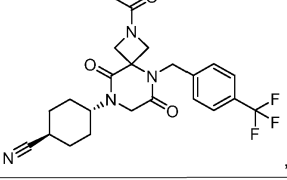
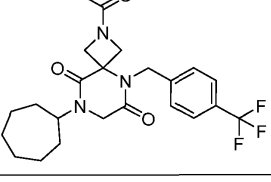
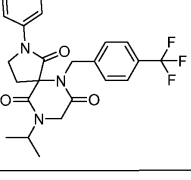
292	
293	
294	
295	
296	
297	

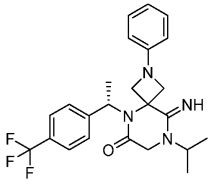
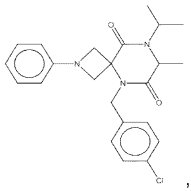
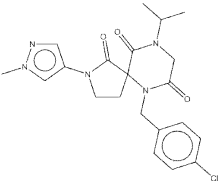
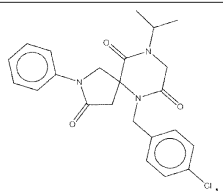
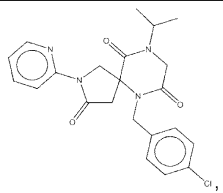
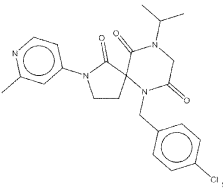
298	
299	
300	
301	
302	
303	

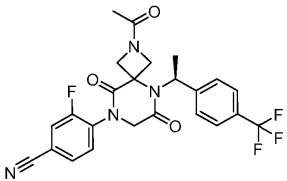
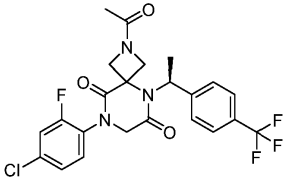
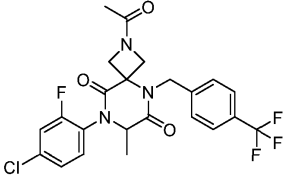
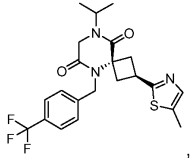
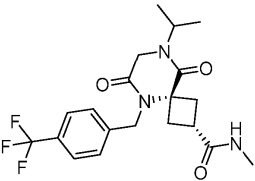
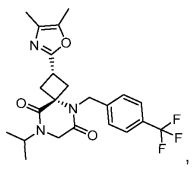
304	
305	
306	
307	
308	
309	

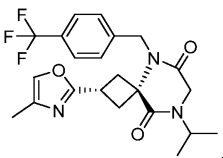
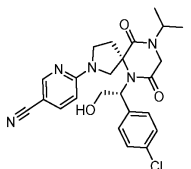
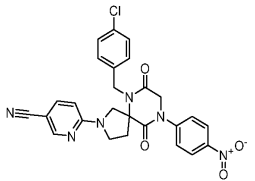
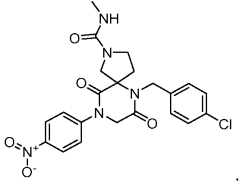
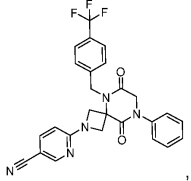
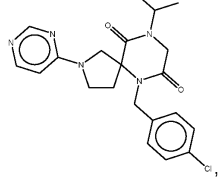
310	
311	
312	
313	
314	
315	

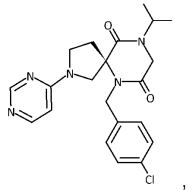
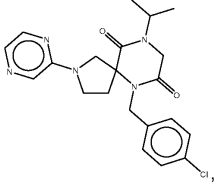
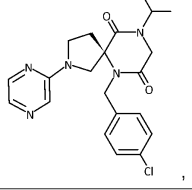
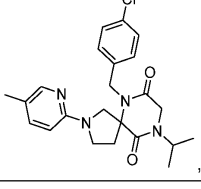
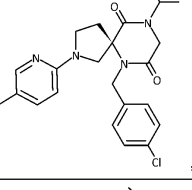
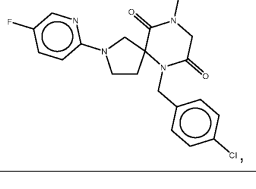
316	
317	
318	
319	
320	
321	

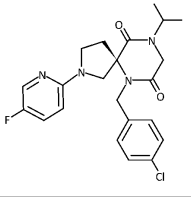
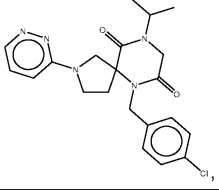
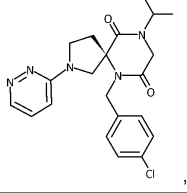
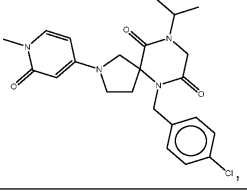
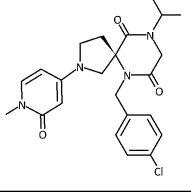
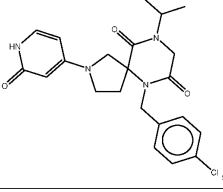
322	
323	
324	
325	
326	
327	

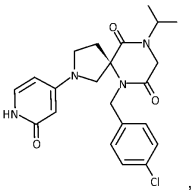
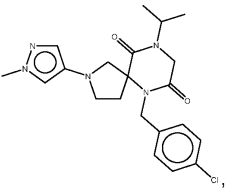
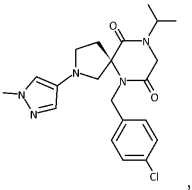
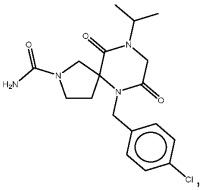
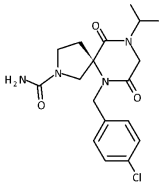
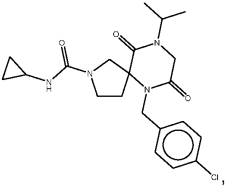
328	
329	
330	
331	
332	
333	

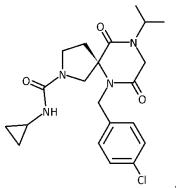
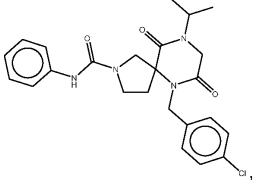
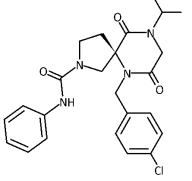
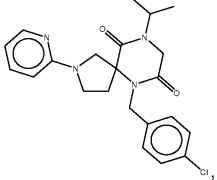
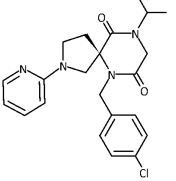
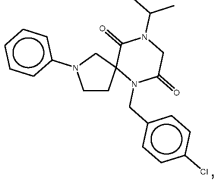
339	
340	
341	
342	
343	
344	

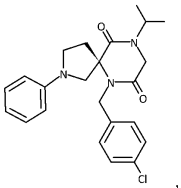
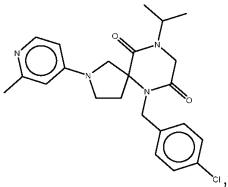
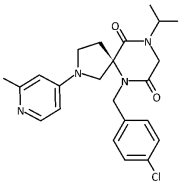
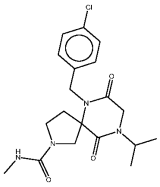
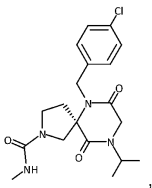
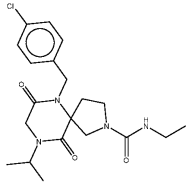
345	
346	
348	
349	
350	
351	

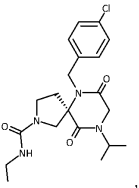
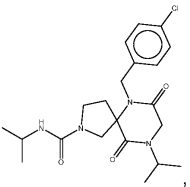
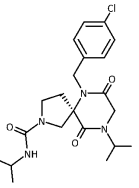
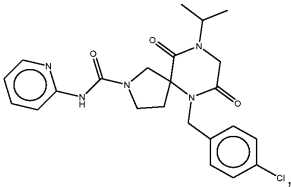
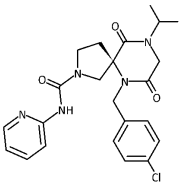
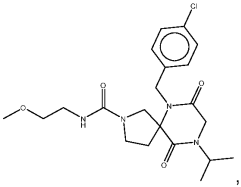
352	
353	
354	
355	
356	
357	

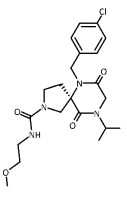
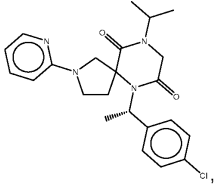
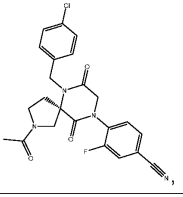
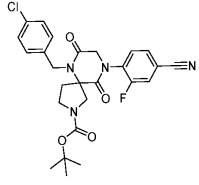
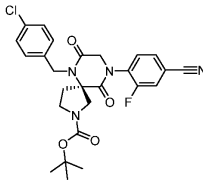
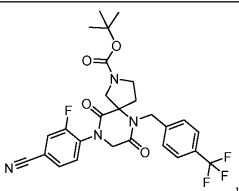
358	
359	
360	
361	
362	
363	

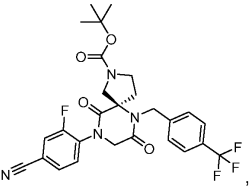
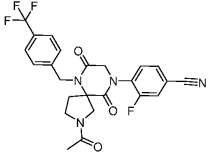
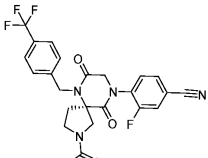
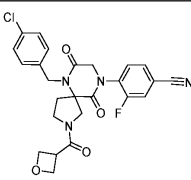
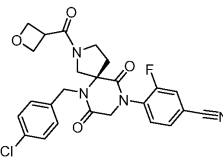
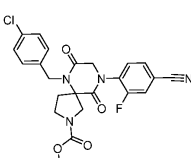
364	
365	
366	
367	
368	
369	

370	
371	
372	
373	
374	
375	

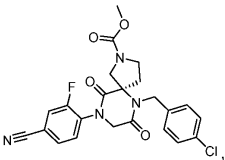
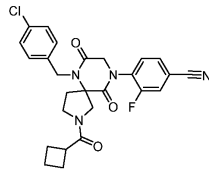
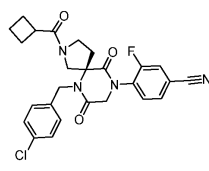
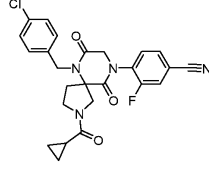
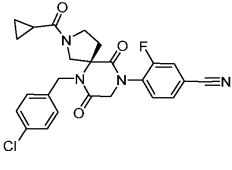
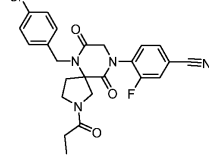
376	
377	
378	
379	
380	
381	

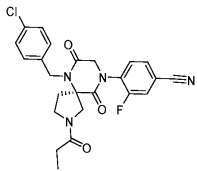
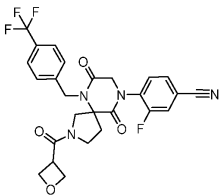
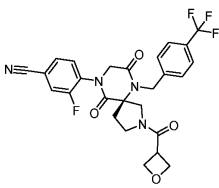
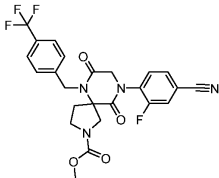
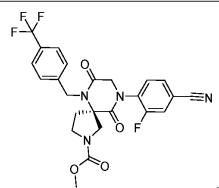
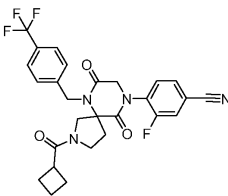
382	 <chem>CC(C)N1CC(=O)N(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)NCC</chem>
383	 <chem>CC(C)N1CC(=O)N(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)N(C)C</chem>
384	 <chem>CC(C)N1CC(=O)N(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)NCC</chem>
385	 <chem>CC(C)N1CC(=O)N(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)Nc3ccncc3</chem>
386	 <chem>CC(C)N1CC(=O)N(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)Nc3ccncc3</chem>
387	 <chem>COCCN1CC(=O)N(C1Cc2ccc(Cl)cc2)C(=O)N(C)C</chem>

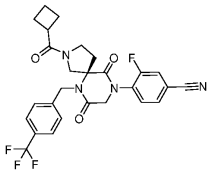
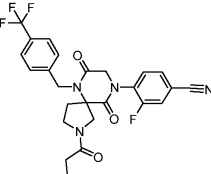
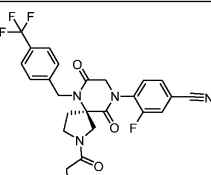
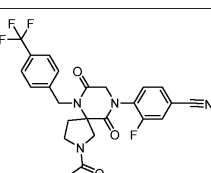
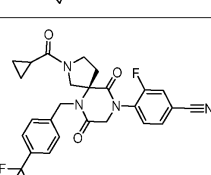
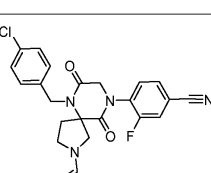
388	
389	
390	
391	
392	
393	

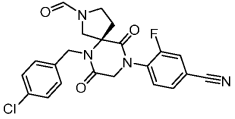
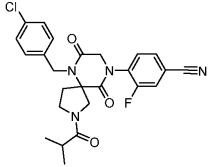
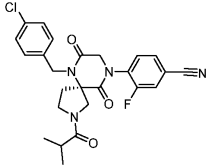
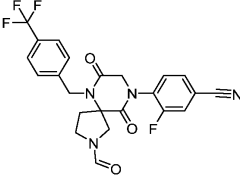
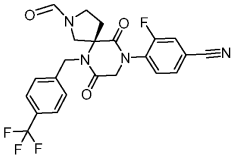
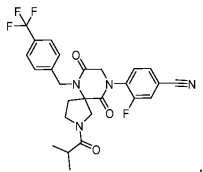
394	
395	
396	
397	
398	
399	

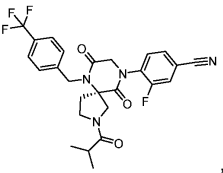
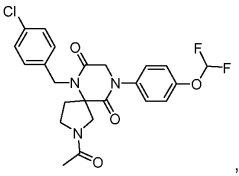
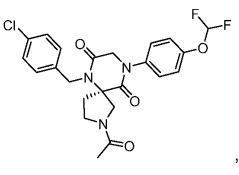
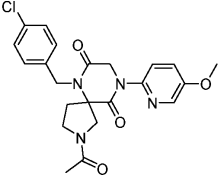
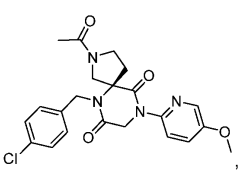
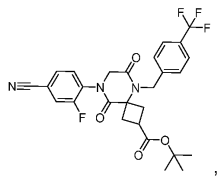
045362

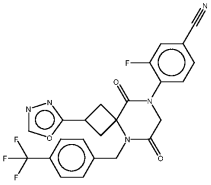
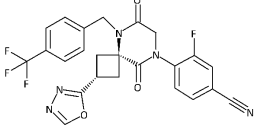
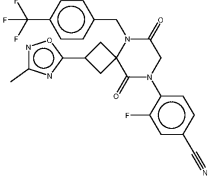
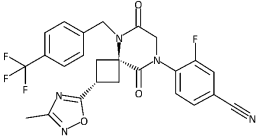
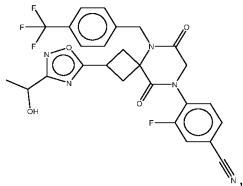
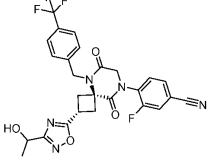
400	
401	
402	
403	
404	
405	

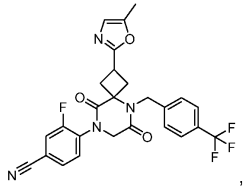
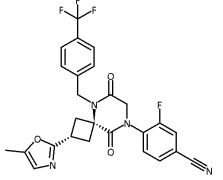
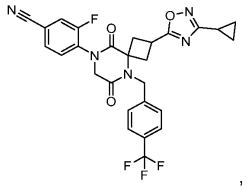
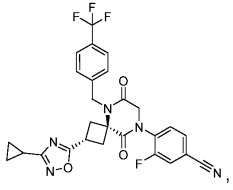
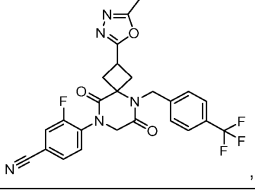
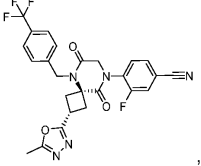
406	
407	
408	
409	
410	
411	

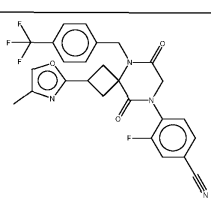
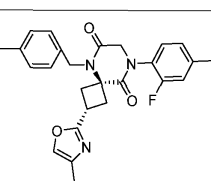
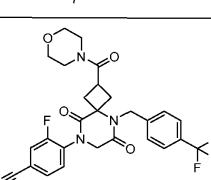
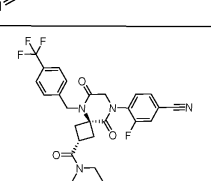
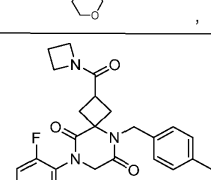
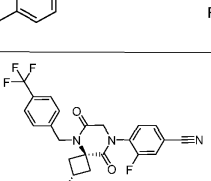
412	 ,
413	 ,
414	 ,
415	 ,
416	 ,
417	 ,

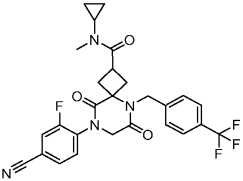
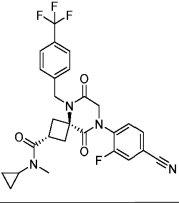
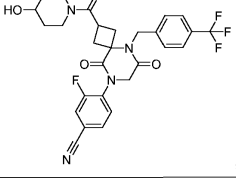
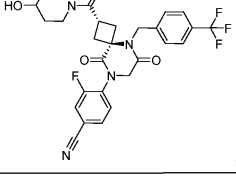
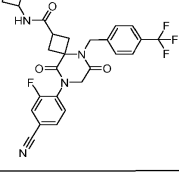
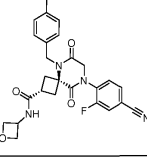
418	
419	
420	
421	
422	
423	

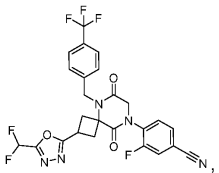
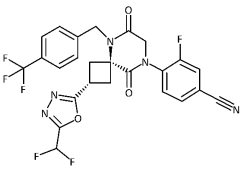
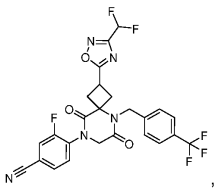
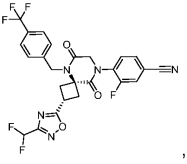
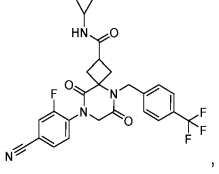
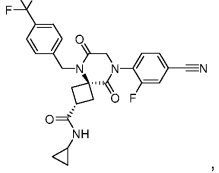
424	 ,
425	 ,
426	 ,
427	 ,
428	 ,
429	 ,

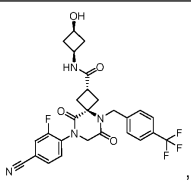
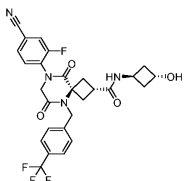
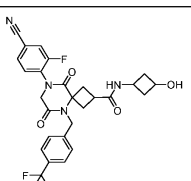
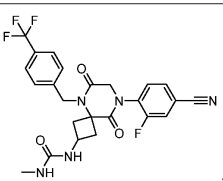
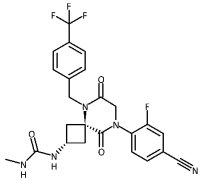
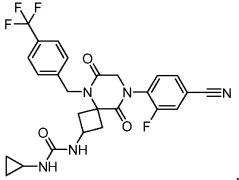
430	
431	
432	
433	
434	
435	

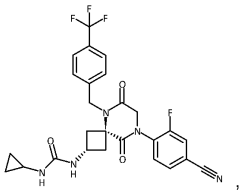
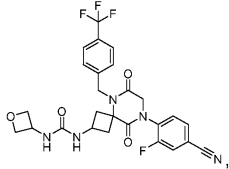
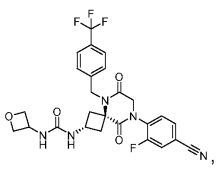
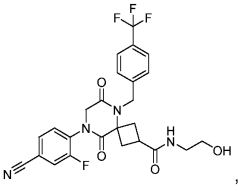
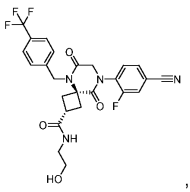
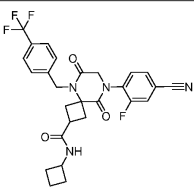
436	
437	
438	
439	
440	
441	

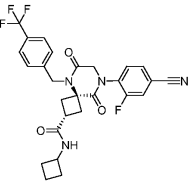
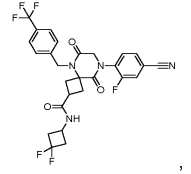
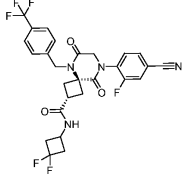
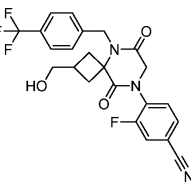
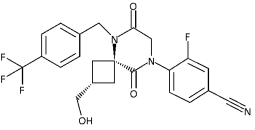
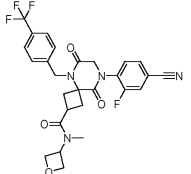
442	
443	
444	
445	
446	
447	

448	
449	
450	
451	
452	
453	

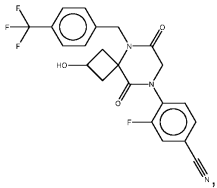
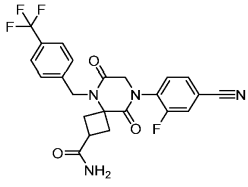
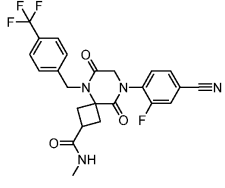
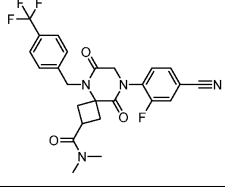
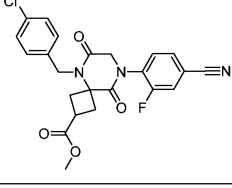
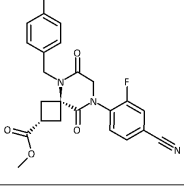
454	
455	
456	
457	
458	
459	

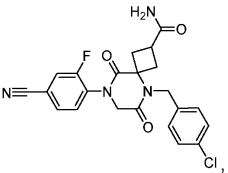
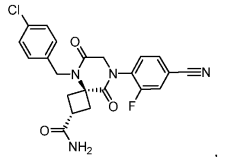
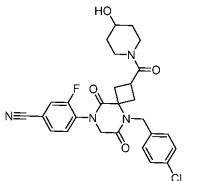
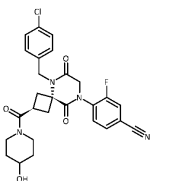
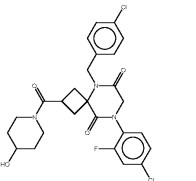
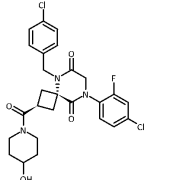
460	 1
461	 1
462	 1
463	 1
464	 1
465	 1

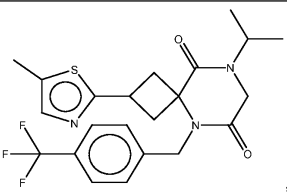
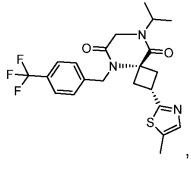
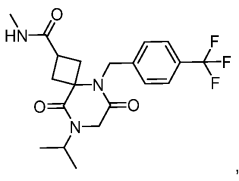
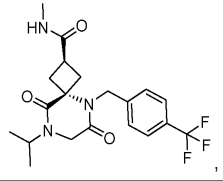
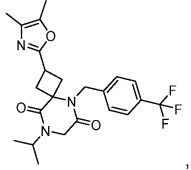
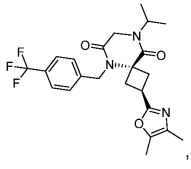
466	
467	
468	
469	
470	
471	

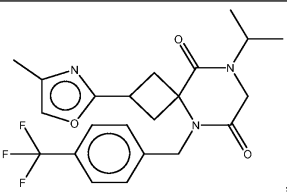
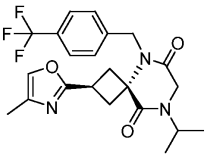
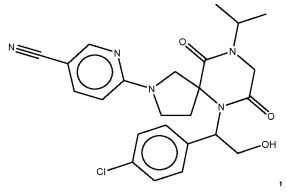
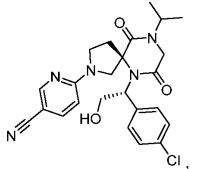
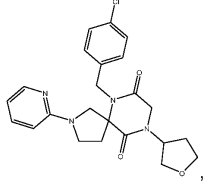
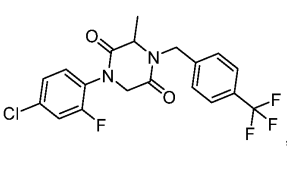
472	
473	
474	
475	
476	
477	

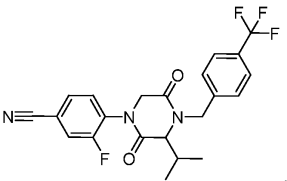
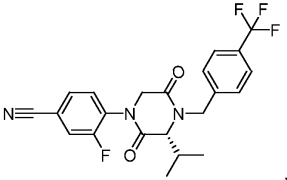
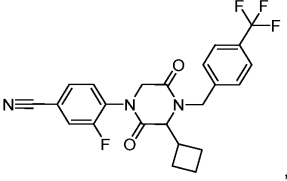
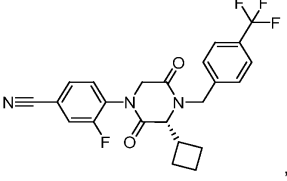
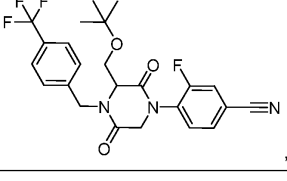
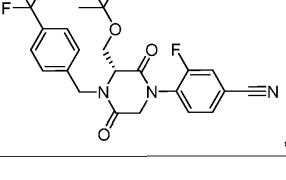
478	 <chem>CN1C(=O)N(C1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)N3C(=O)C(=O)N3Cc4ccc(F)cc4C#N</chem> 1
479	 <chem>CC(C)(O)CN1C(=O)N(C1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)N3C(=O)C(=O)N3Cc4ccc(F)cc4C#N</chem> 1
480	 <chem>CC(C)(O)CN1C(=O)N(C1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)N3C(=O)C(=O)N3Cc4ccc(F)cc4C#N</chem> 1
481	 <chem>CC(C)(O)CN1C(=O)N(C1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)N3C(=O)C(=O)N3Cc4ccc(F)cc4Cl</chem> 1
482	 <chem>CC(C)(O)CN1C(=O)N(C1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)N3C(=O)C(=O)N3Cc4ccc(F)cc4Cl</chem> 1
483	 <chem>CC(C)(O)CN1C(=O)N(C1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)N3C(=O)C(=O)N3Cc4ccc(F)cc4Cl</chem> 1

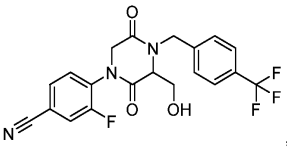
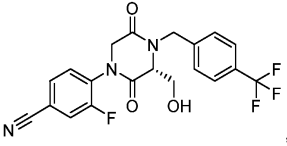
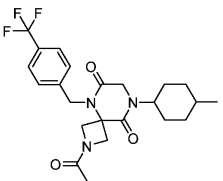
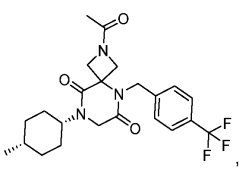
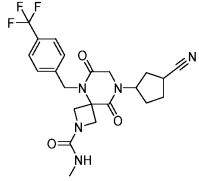
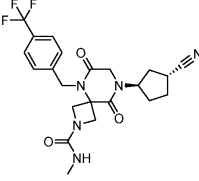
484	
485	
486	
487	
488	
489	

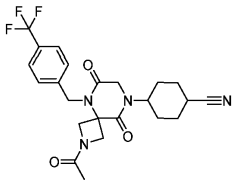
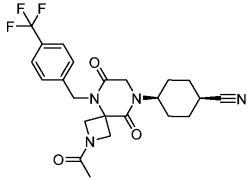
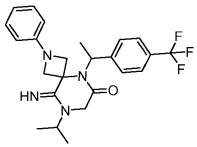
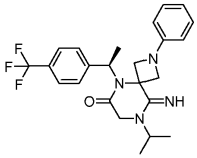
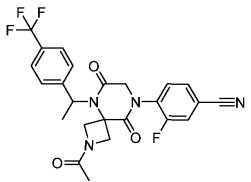
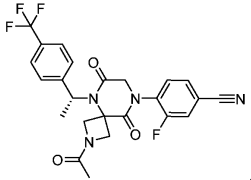
490	
491	
492	
493	
494	
495	

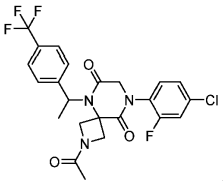
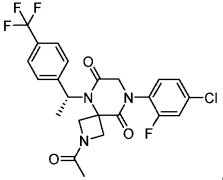
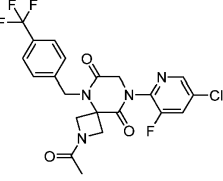
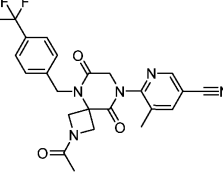
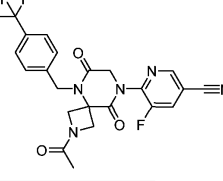
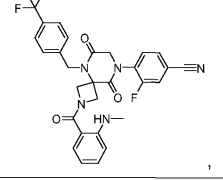
496	 1
497	 1
498	 1
499	 1
500	 1
501	 1

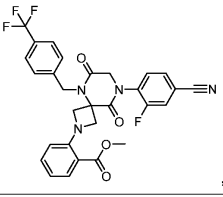
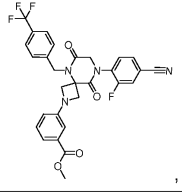
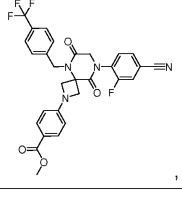
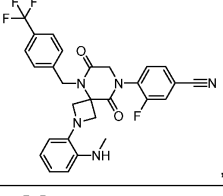
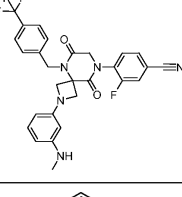
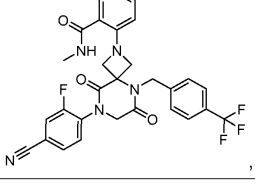
502	
503	
504	
505	
506	
507	

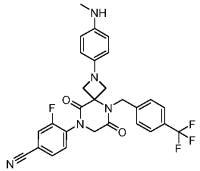
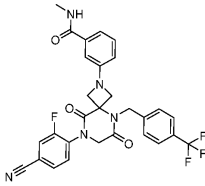
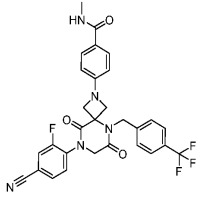
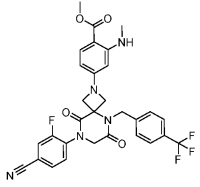
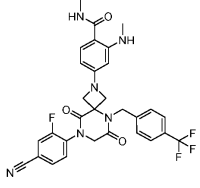
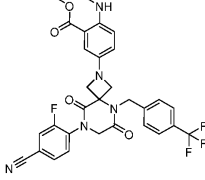
508	
509	
510	
511	
512	
513	

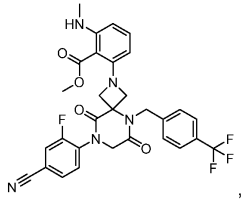
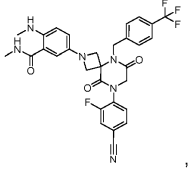
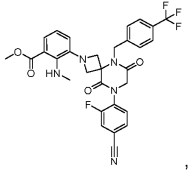
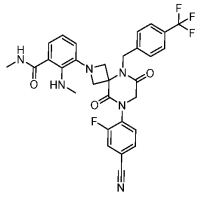
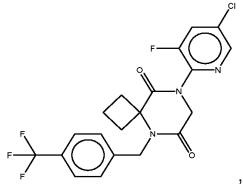
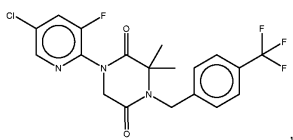
514	
515	
516	
517	
518	
519	

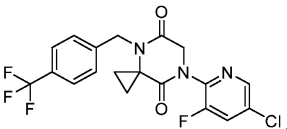
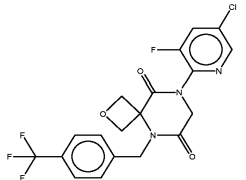
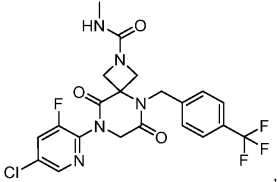
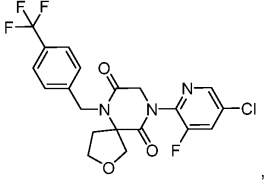
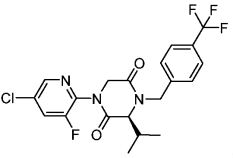
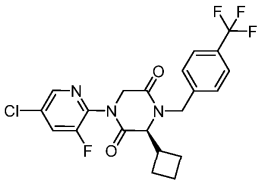
520	
521	
522	
523	
524	
525	

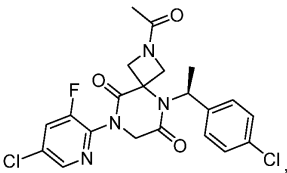
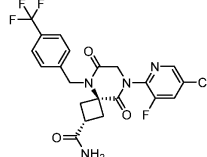
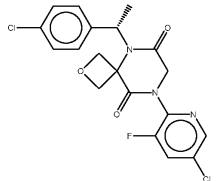
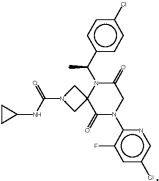
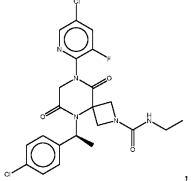
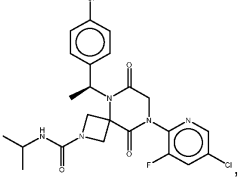
526	
527	
528	
529	
530	
531	

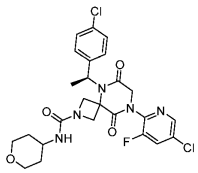
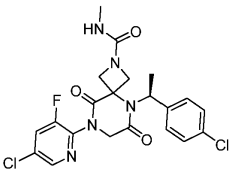
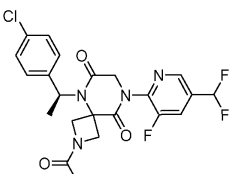
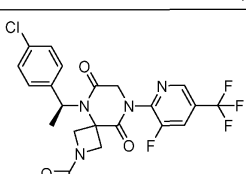
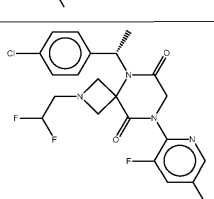
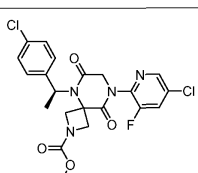
532	
533	
534	
535	
536	
537	

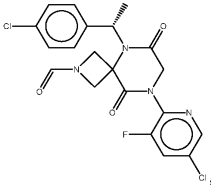
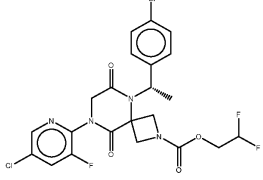
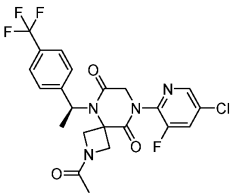
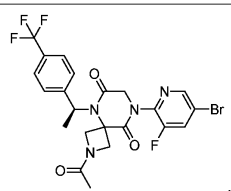
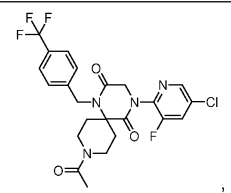
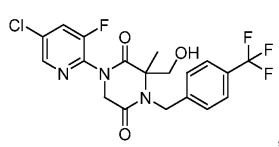
538	
539	
540	
541	
542	
543	

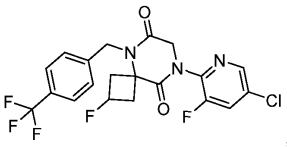
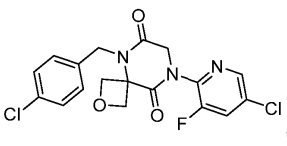
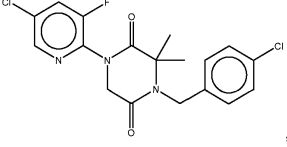
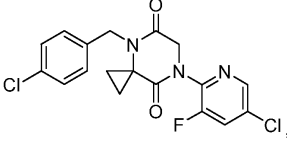
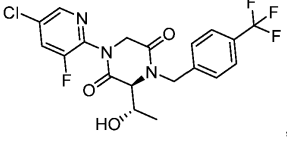
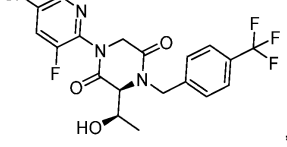
544	
545	
546	
547	
548	
549	

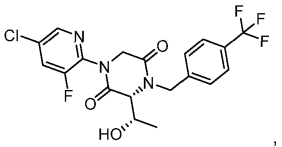
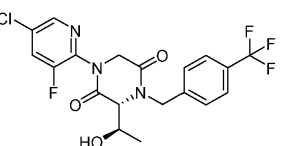
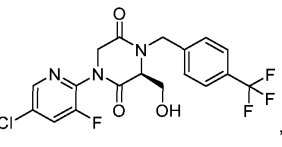
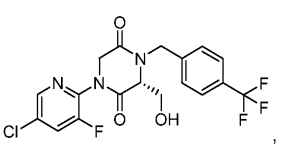
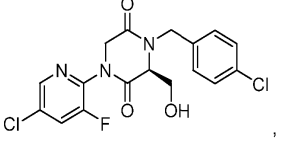
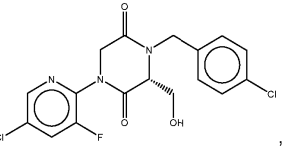
550	
551	
552	
553	
554	
555	

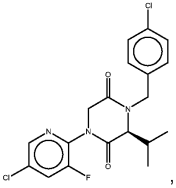
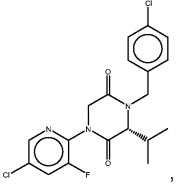
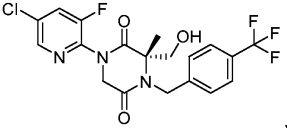
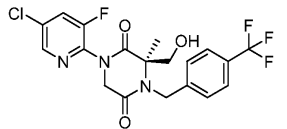
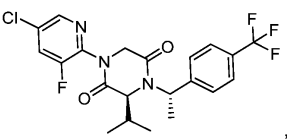
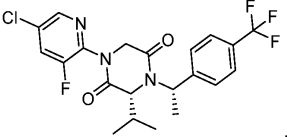
556	
557	
558	
559	
560	
561	

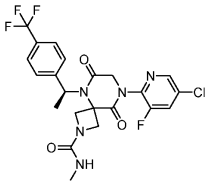
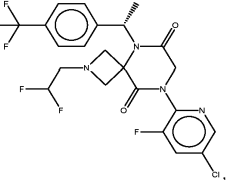
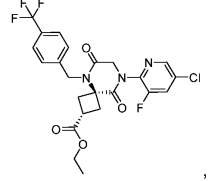
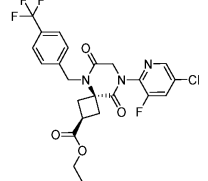
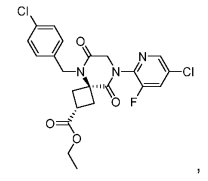
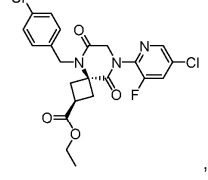
562	 1
563	 1
564	 1
565	 1
566	 1
567	 1

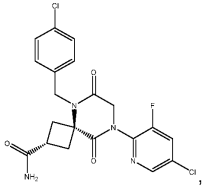
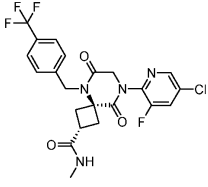
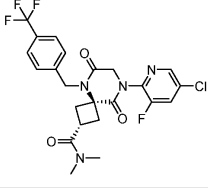
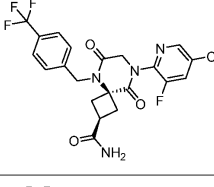
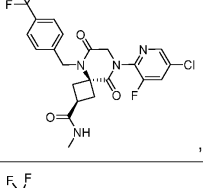
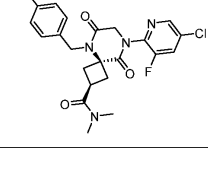
568	
569	
570	
571	
572	
573	

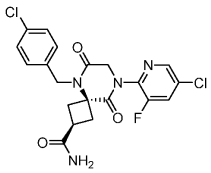
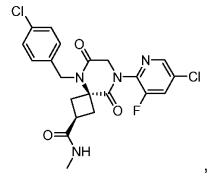
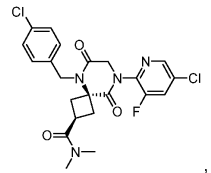
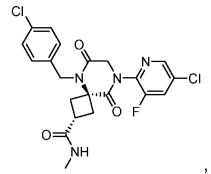
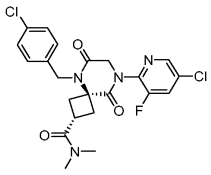
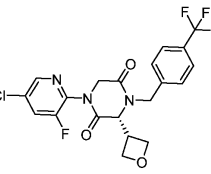
574	
575	
576	
577	
578	
579	

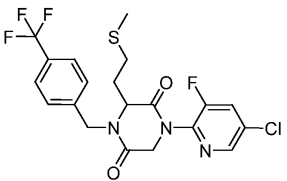
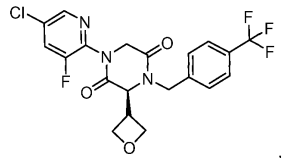
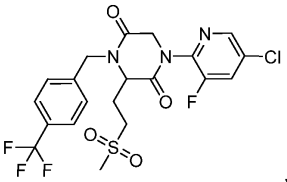
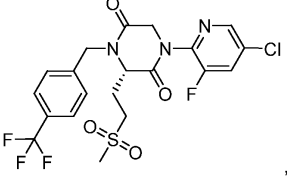
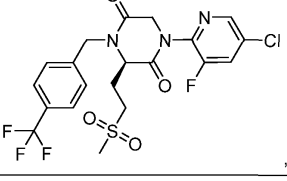
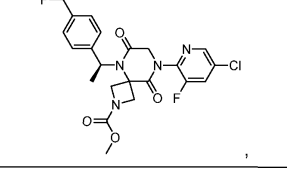
580	
581	
582	
583	
584	
585	

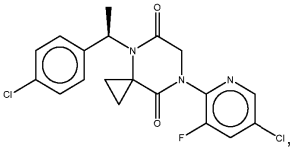
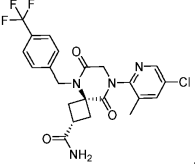
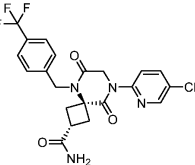
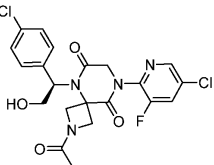
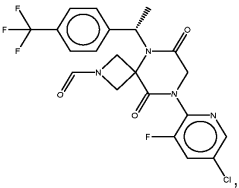
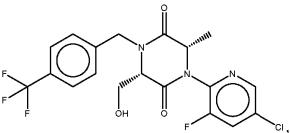
586	
587	
588	
589	
590	
591	

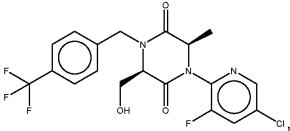
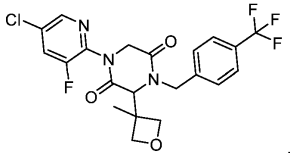
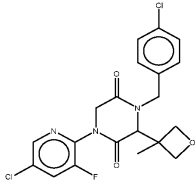
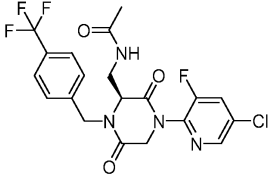
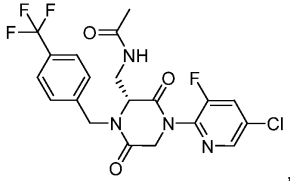
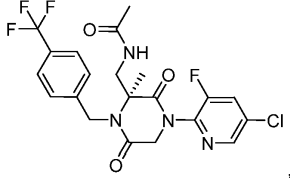
592	
593	
594	
595	
596	
597	

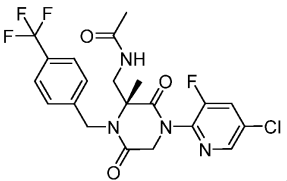
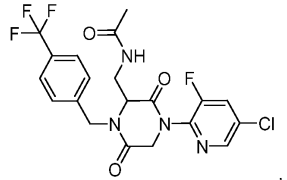
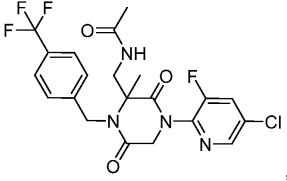
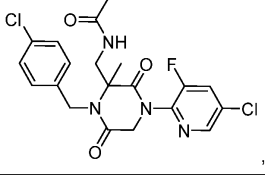
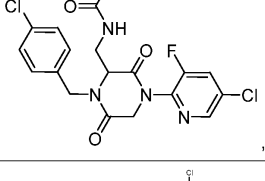
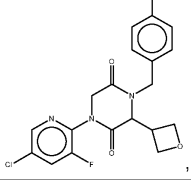
598	
599	
600	
601	
602	
603	

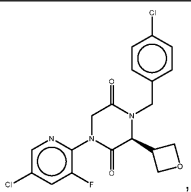
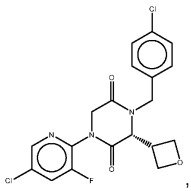
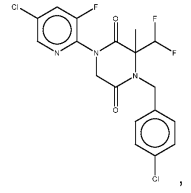
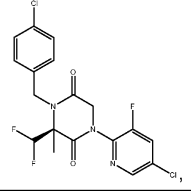
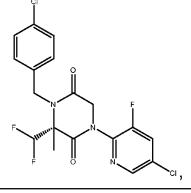
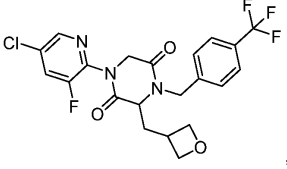
604	
605	
606	
607	
608	
609	

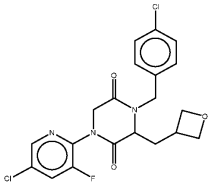
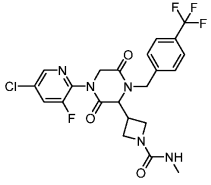
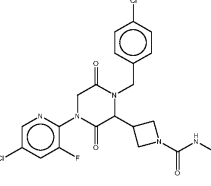
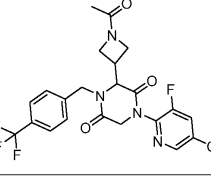
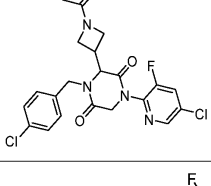
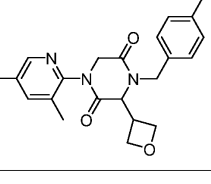
610	
611	
612	
613	
614	
615	

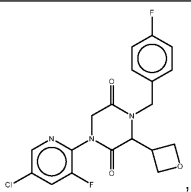
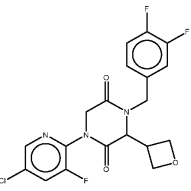
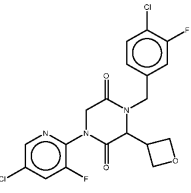
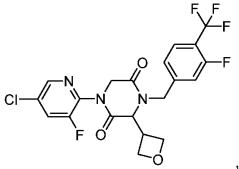
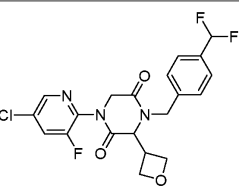
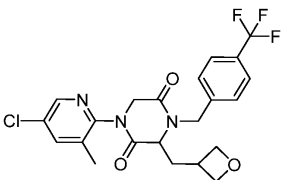
616	
617	
618	
619	
620	
621	

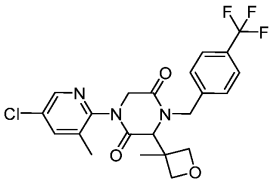
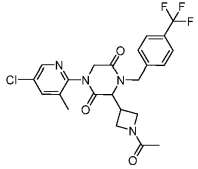
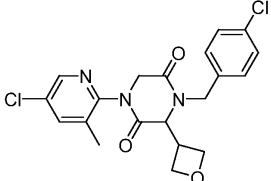
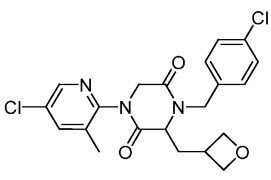
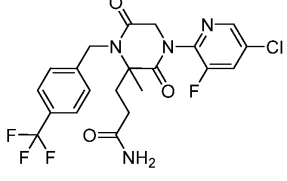
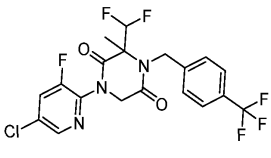
622	
623	
624	
625	
626	
627	

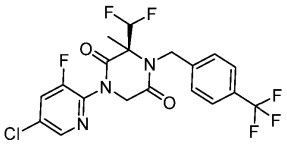
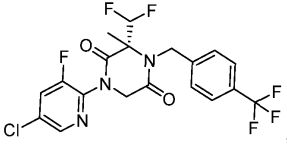
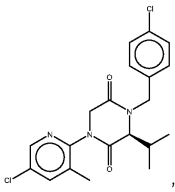
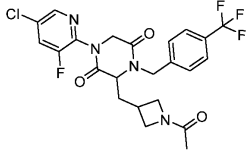
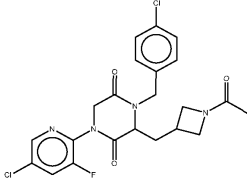
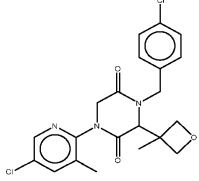
628	
629	
630	
631	
632	
633	

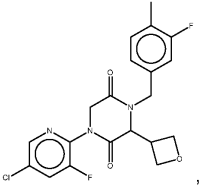
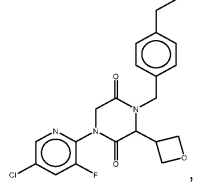
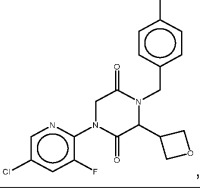
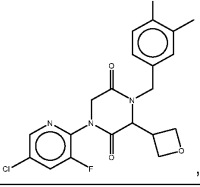
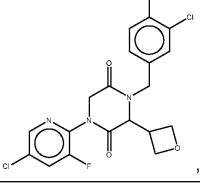
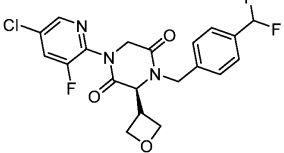
634	
635	
636	
637	
638	
639	

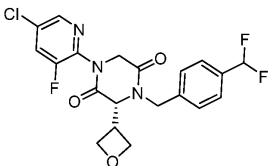
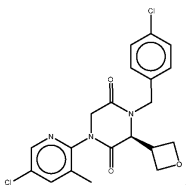
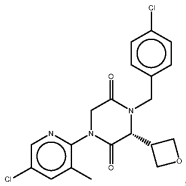
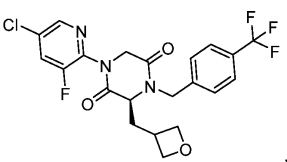
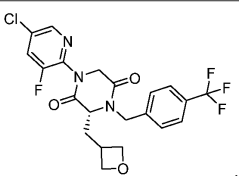
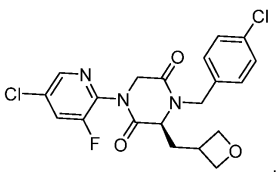
640	
641	
642	
643	
644	
645	

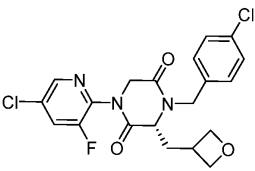
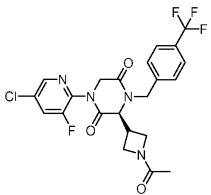
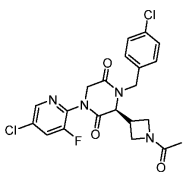
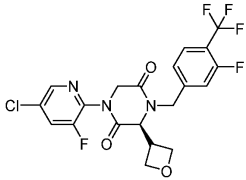
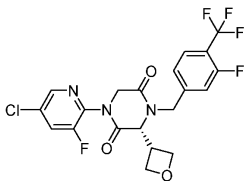
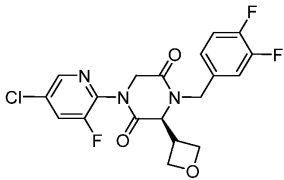
646	
647	
648	
649	
650	
651	

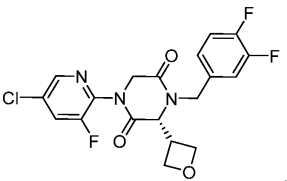
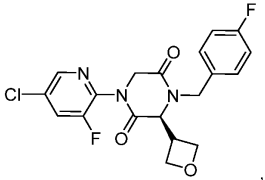
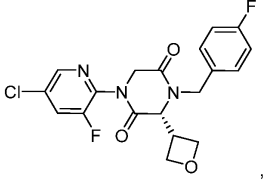
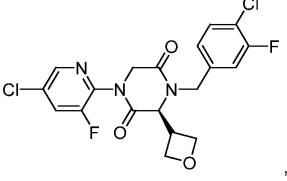
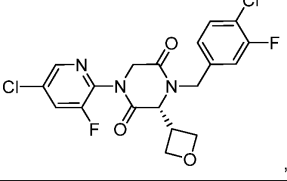
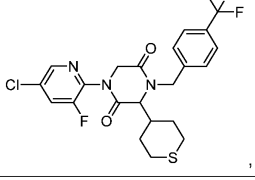
652	
653	
654	
655	
656	
657	

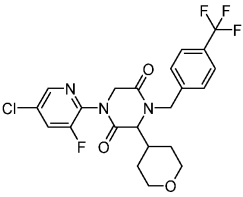
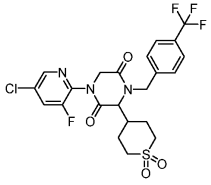
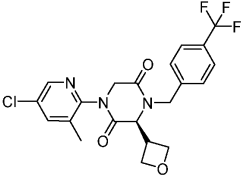
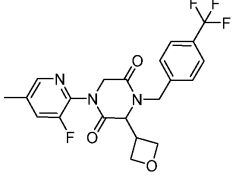
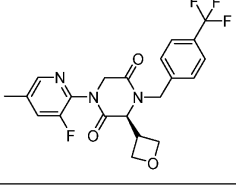
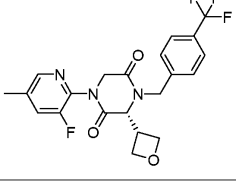
658	
659	
660	
661	
662	
663	

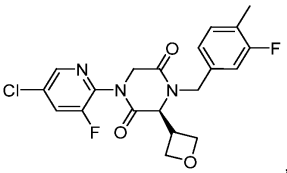
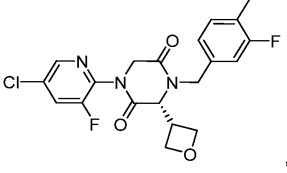
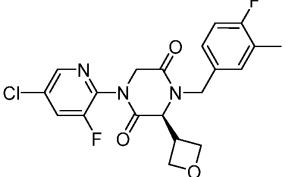
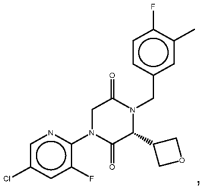
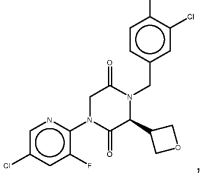
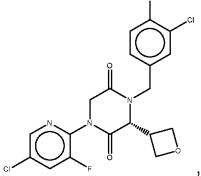
664	
665	
666	
667	
668	
669	

670	
671	
672	
673	
674	
675	

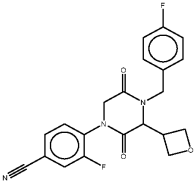
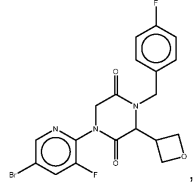
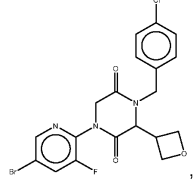
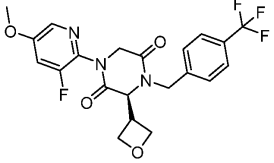
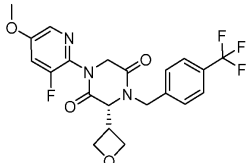
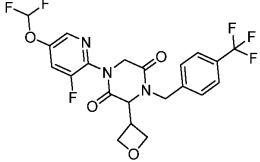
676	
677	
678	
679	
680	
681	

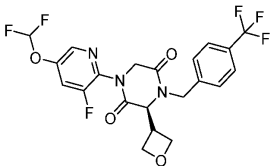
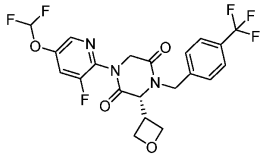
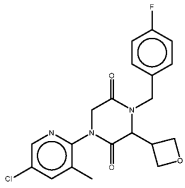
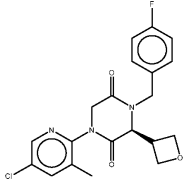
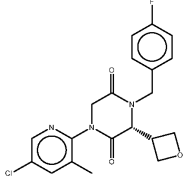
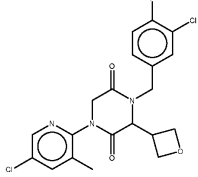
682	
683	
684	
685	
686	
687	

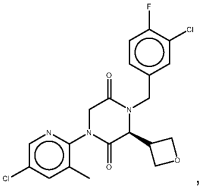
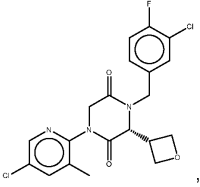
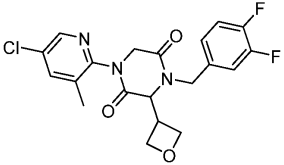
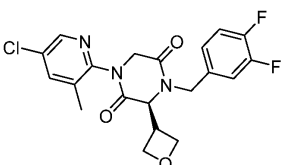
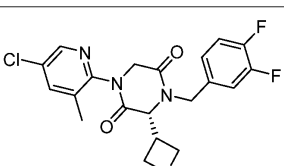
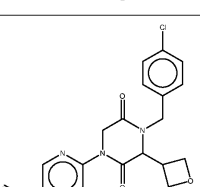
688	
689	
690	
691	
692	
693	

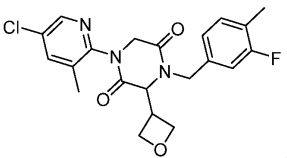
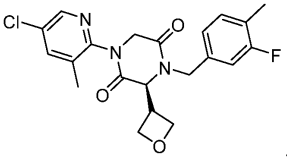
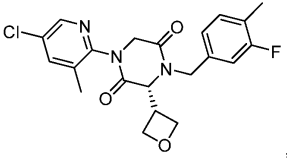
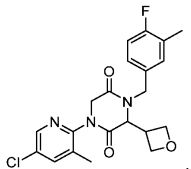
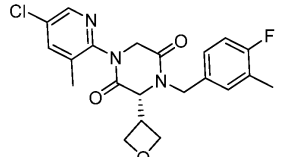
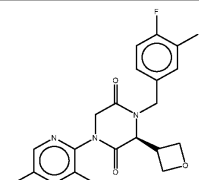
694	
695	
696	
697	
698	
699	

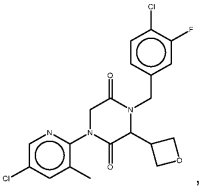
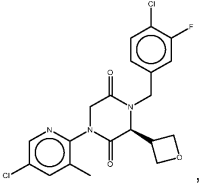
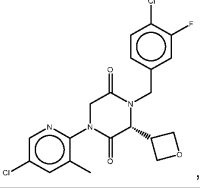
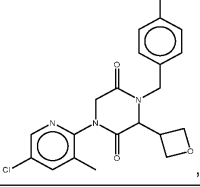
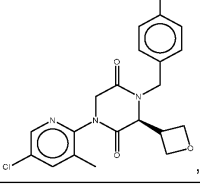
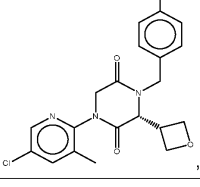
700	 <chem>Brc1cc(F)c(N2C(=O)N(Cc3ccc(F)cc3)C(=O)N2C4CCOC4)c(F)c1</chem>
701	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)C2C(=O)N(Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N2C(=O)N4C(=O)N(Cc5ccc(F)cc5)C(=O)N4</chem>
702	 <chem>CC(=O)N1CCN(C1)C2C(=O)N(Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N2C(=O)N4C(=O)N(Cc5ccc(F)cc5)C(=O)N4</chem>
703	 <chem>COC1=CC=C(N2C(=O)N(Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3)C(=O)N2C(=O)N4C(=O)N(Cc5ccc(F)cc5)C(=O)N4)C=C(F)C=C1</chem>
704	 <chem>Fc1cc(Cl)c(N2C(=O)N(Cc3ccc(F)cc3)C(=O)N2C(=O)N4C(=O)N(Cc5ccc(F)cc5)C(=O)N4)c(F)c1</chem>
705	 <chem>Fc1cc(Cl)c(N2C(=O)N(Cc3ccc(F)cc3)C(=O)N2C(=O)N4C(=O)N(Cc5ccc(F)cc5)C(=O)N4)c(F)c1</chem>

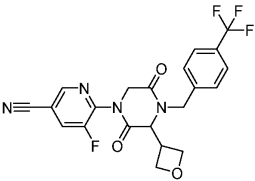
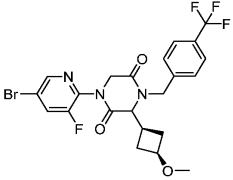
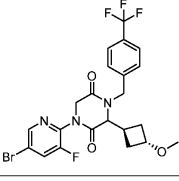
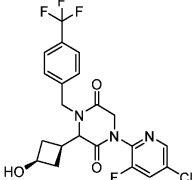
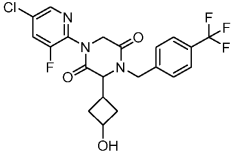
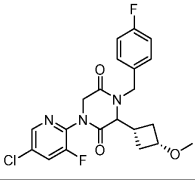
706	
707	
708	
709	
710	
711	

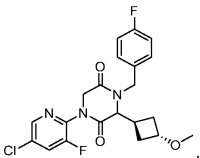
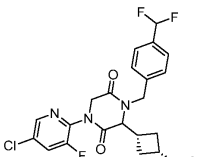
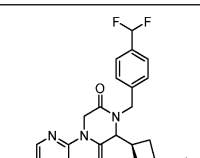
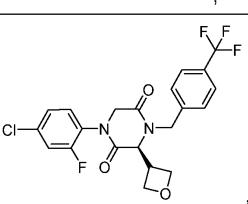
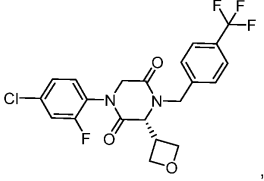
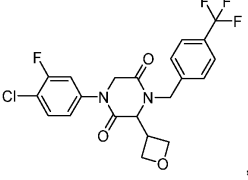
712	
713	
714	
715	
716	
717	

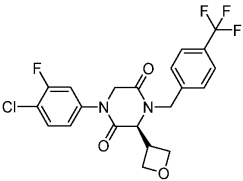
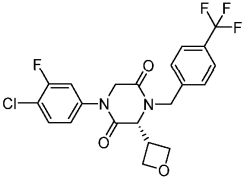
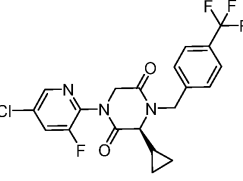
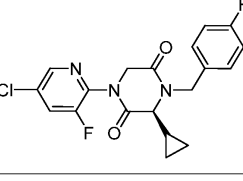
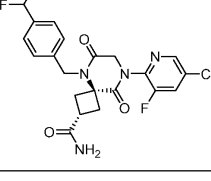
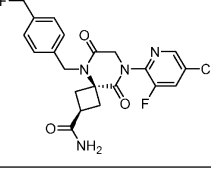
718	
719	
720	
721	
722	
723	

724	
725	
726	
727	
728	
729	

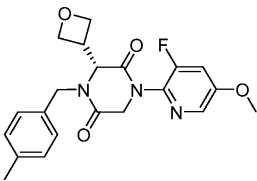
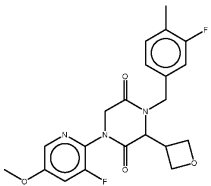
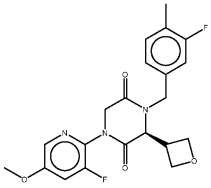
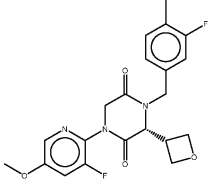
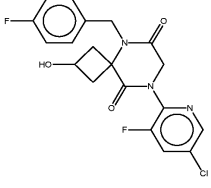
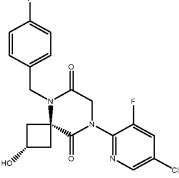
730	
731	
732	
733	
734	
735	

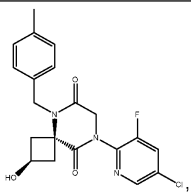
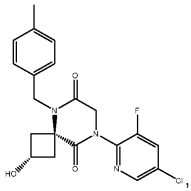
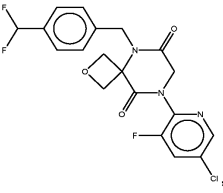
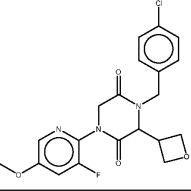
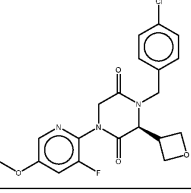
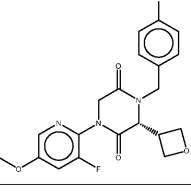
736	
737	
738	
739	
740	
741	

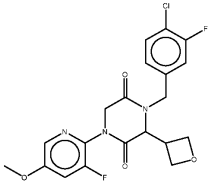
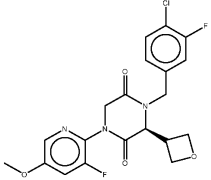
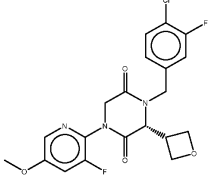
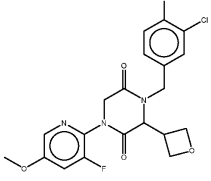
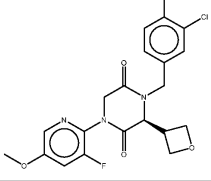
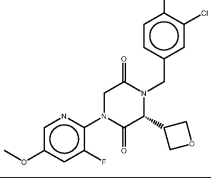
742	
743	
744	
745	
746	
747	

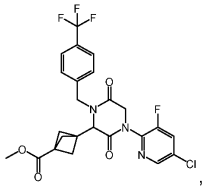
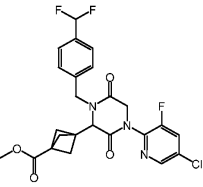
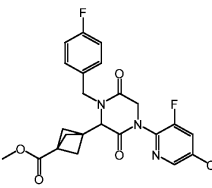
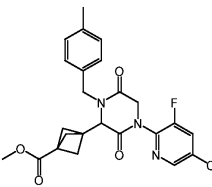
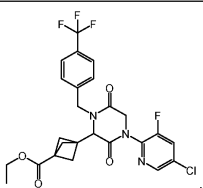
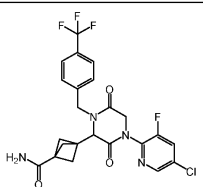
748	
749	
750	
751	
752	
753	

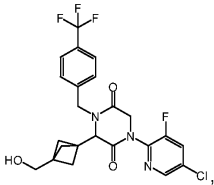
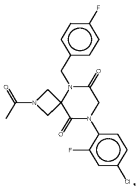
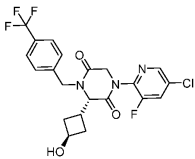
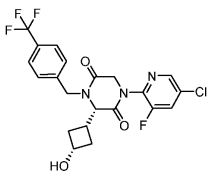
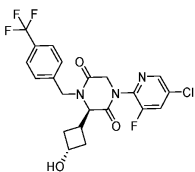
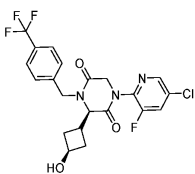
754	 ,
755	 ,
756	 ,
757	 ,
758	 ,
759	 ,

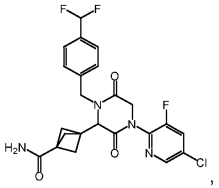
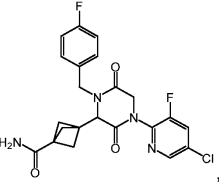
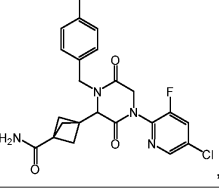
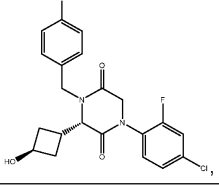
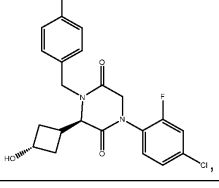
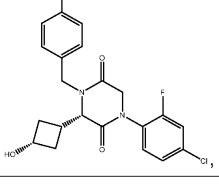
760	
761	
762	
763	
764	
765	

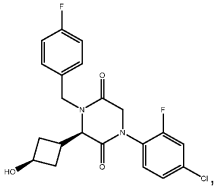
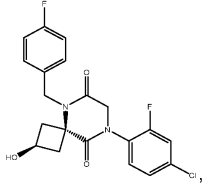
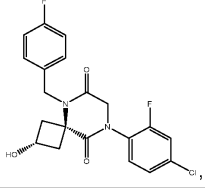
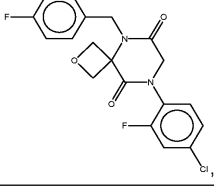
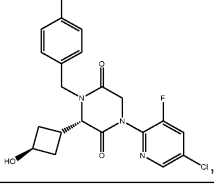
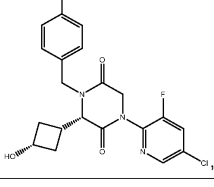
766	
767	
768	
769	
770	
771	

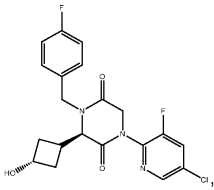
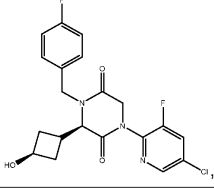
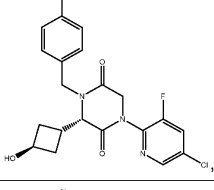
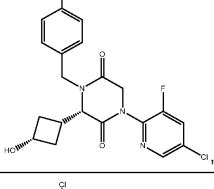
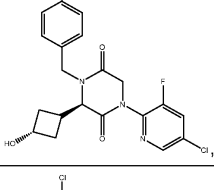
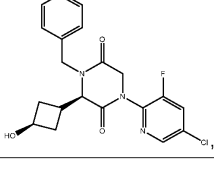
772	
773	
774	
775	
776	
777	

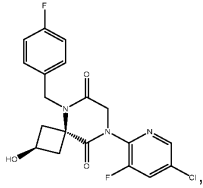
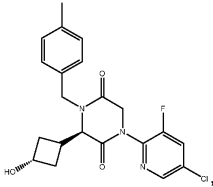
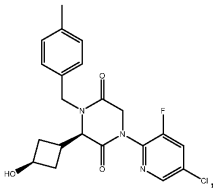
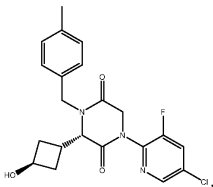
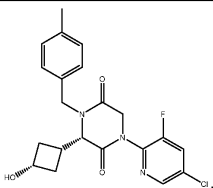
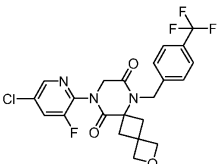
778	
779	
780	
781	
782	
783	

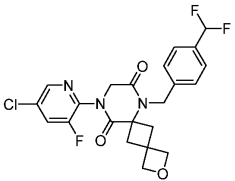
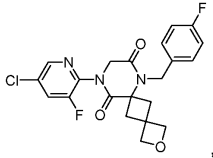
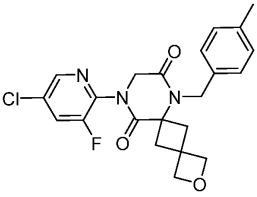
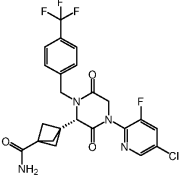
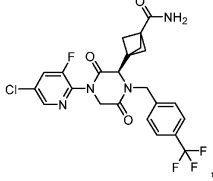
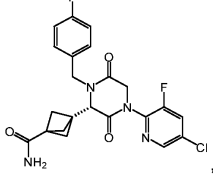
784	
785	
786	
787	
788	
789	

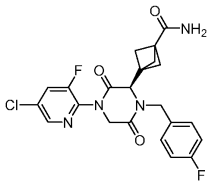
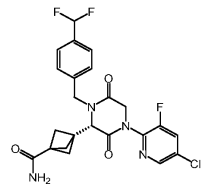
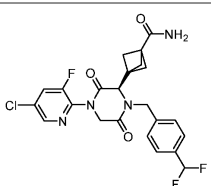
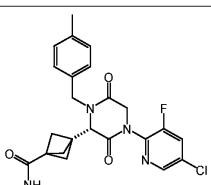
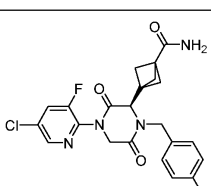
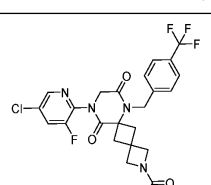
790	
791	
792	
793	
794	
795	

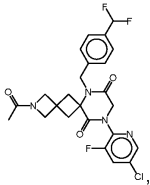
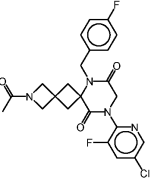
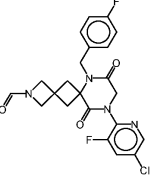
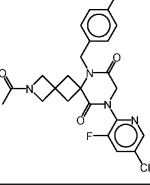
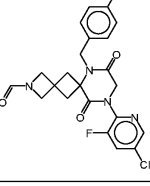
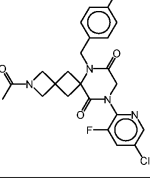
796	 <chem>O=C1C(=O)N(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N1C3=CC(=CC=C3C(F)=CCl)C4=CC=CC=C4O</chem>
797	 <chem>O=C1C(=O)N(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N1C3=CC(=CC=C3C(F)=CCl)C4=CC=CC=C4O</chem>
798	 <chem>O=C1C(=O)N(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N1C3=CC(=CC=C3C(F)=CCl)C4=CC=CC=C4O</chem>
799	 <chem>O=C1C(=O)N(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N1C3=CC(=CC=C3C(F)=CCl)C4=CC=CC=C4O</chem>
800	 <chem>O=C1C(=O)N(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N1C3=CC(=CC=C3C(F)=CCl)C4=CC=CC=C4O</chem>
801	 <chem>O=C1C(=O)N(Cc2ccc(F)cc2)C(=O)N1C3=CC(=CC=C3C(F)=CCl)C4=CC=CC=C4O</chem>

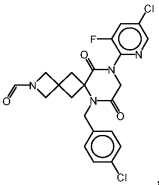
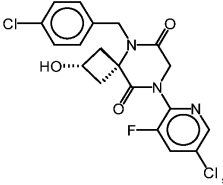
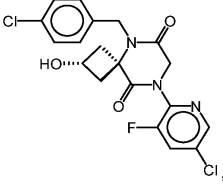
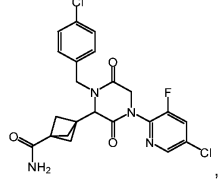
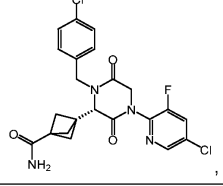
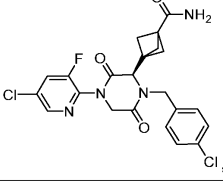
802	
803	
804	
805	
806	
807	

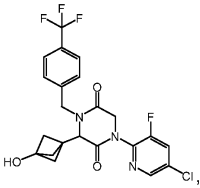
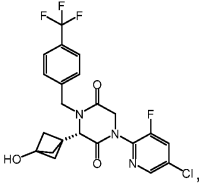
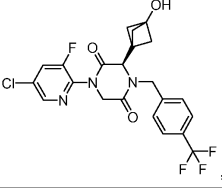
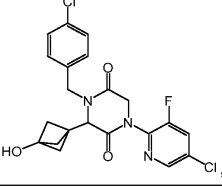
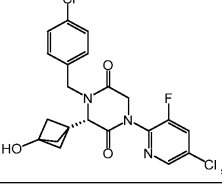
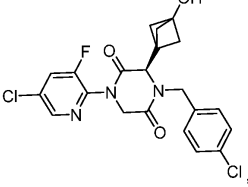
808	
809	
810	
811	
812	
813	

814	
815	
816	
817	
818	
819	

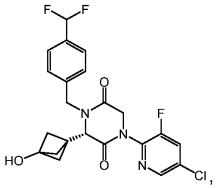
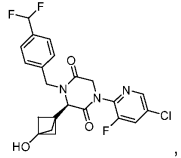
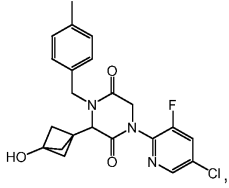
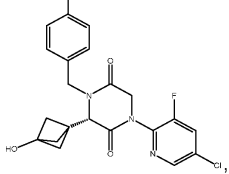
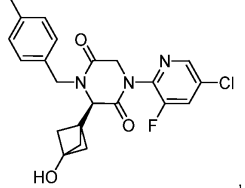
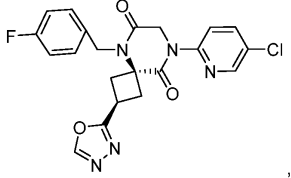
820	
821	
822	
823	
824	
825	

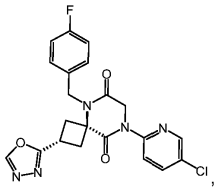
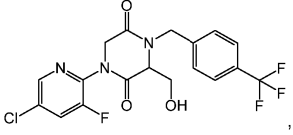
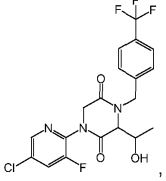
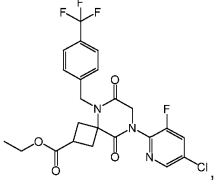
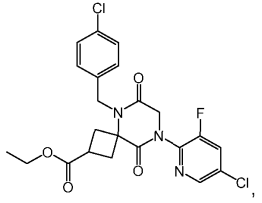
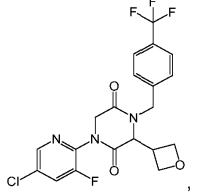
826	
827	
828	
829	
830	
831	

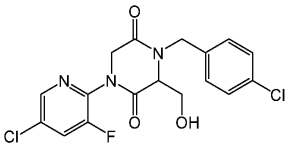
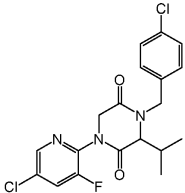
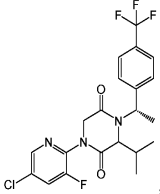
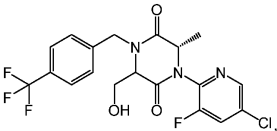
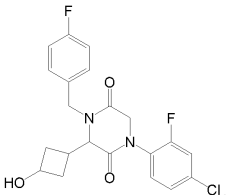
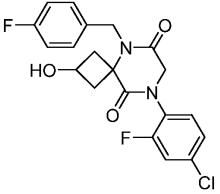
832	
833	
834	
835	
836	
837	

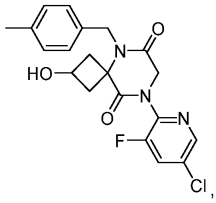
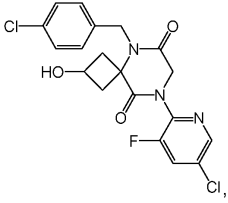
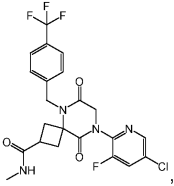
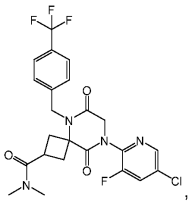
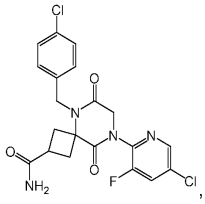
838	
839	
840	
841	
842	
843	

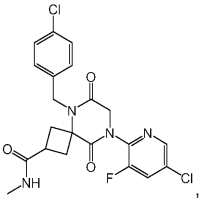
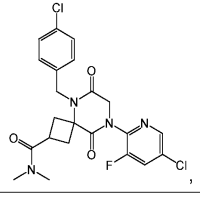
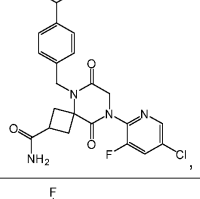
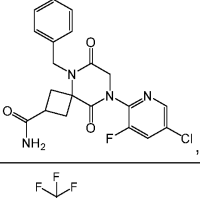
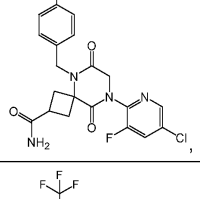
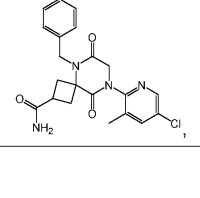
844	
845	
846	
847	
848	
849	

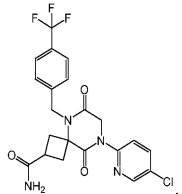
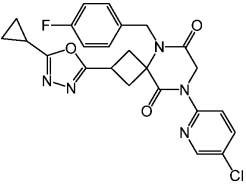
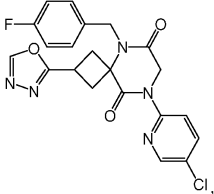
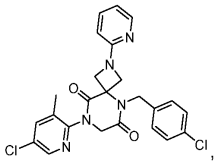
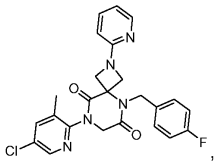
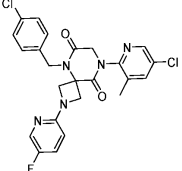
850	
851	
852	
853	
854	
855	

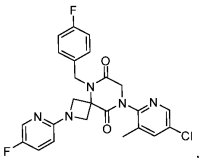
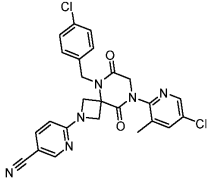
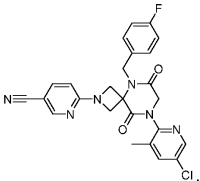
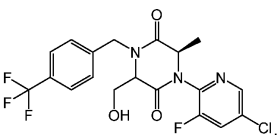
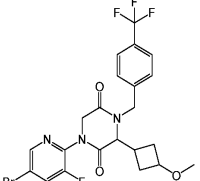
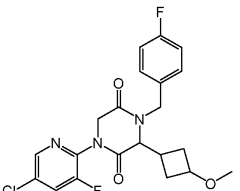
856	
857	
858	
859	
860	
861	

862	
863	
864	
865	
866	
867	

868	
869	
870	
871	
872	

873	 <chem>CNC(=O)C1CCC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C)Cc3ccc(Cl)cc3C4=CC=CC=C4F5=CC=C(Cl)N=C5</chem>
874	 <chem>CN(C)C(=O)C1CCC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C)Cc3ccc(Cl)cc3C4=CC=CC=C4F5=CC=C(Cl)N=C5</chem>
875	 <chem>NC(=O)C1CCC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C)Cc3ccc(C(F)F)cc3C4=CC=CC=C4F5=CC=C(Cl)N=C5</chem>
876	 <chem>NC(=O)C1CCC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C)Cc3ccc(F)cc3C4=CC=CC=C4F5=CC=C(Cl)N=C5</chem>
877	 <chem>NC(=O)C1CCC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C)Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3C4=CC=CC=C4F5=CC=C(Cl)N=C5</chem>
878	 <chem>NC(=O)C1CCC2(C1)C(=O)N(C2)C(=O)N(C)Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3C4=CC=CC=C4F5=CC=C(Cl)N=C5</chem>

879	
880	
881	
882	
883	
884	

885	
886	
887	
888	
889	
890	

891	
892	
893	
894	

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

19. Способ лечения заболевания сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17 или фармацевтической композиции по п.18.

20. Способ по п.19, где заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию.

21. Способ по п.20, где гипертрофическая кардиомиопатия является обструктивной или необструктивной или вызвана саркомерными и/или несаркомерными мутациями.

22. Способ по п.19, где заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

23. Способ по п.19, где заболевание сердца выбрано из группы, состоящей из диастолической дисфункции, первичной или вторичной рестриктивной кардиомиопатии, инфаркта миокарда и стенокардии, обструкции выносящего тракта левого желудочка, гипертонической болезни сердца, врожденных пороков сердца, ишемии сердца, ишемической болезни сердца, диабетической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, кардиоренального синдрома и инфилтративной кардиомиопатии.

24. Способ по п.19, где заболевание сердца представляет собой или связано с состоянием, выбранным из группы, состоящей из физиологического старения сердца, диастолической дисфункции вследствие старения, гипертрофии левого желудочка и концентрического ремоделирования левого желудочка.

25. Способ лечения заболевания сердца или патологического состояния, связанного с гипертрофической кардиомиопатией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17, или фармацевтической композиции по п.18.

26. Способ по п.25, где заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из болезни Фабри, болезни Данона, митохондриальной кардиомиопатии и синдрома Нунан.

27. Способ лечения заболевания сердца или патологического состояния, которое связано с вторичным утолщением стенки левого желудочка, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества или его фармацевтически приемлемой соли соединения по любому из пп.1-17, или фармацевтической композиции по п.18.

28. Способ по п.27, где заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из гипертонии, пороков клапана сердца, аортального стеноза, регургитации митрального клапана, метаболических синдромов, диабета, ожирения, терминальной стадии почечной недостаточности, склеродер-

мии, апноэ во сне, амилоидоза, болезни Фабри, болезни Фридрейха, атаксии Фридрейха, болезни Данона, синдрома Нунан и болезни Помпе.

29. Способ лечения заболевания сердца или патологического состояния, ассоциированного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17, или фармацевтической композиции по п.18.

30. Способ лечения заболевания сердца или патологического состояния, выбранного из мышечных дистрофий и болезней накопления гликогена, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17, или фармацевтической композиции по п.18.

31. Способ ингибирования саркомера сердца, включающий приведение в контакт саркомера сердца с терапевтически эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-17, или фармацевтической композиции по п.18.

32. In vitro способ ингибирования саркомера сердца, включающий приведение в контакт саркомера сердца с соединением или его фармацевтически приемлемой солью по любому из пп.1-17, или фармацевтической композицией по п.18.

