

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391047** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.10

(22) Дата подачи заявки
2021.11.12

(51) Int. Cl. *C07D 221/20* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОР MAGL**

(31) **63/113,662**

(32) **2020.11.13**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/081522**

(87) **WO 2022/101412 2022.05.19**

(71) Заявитель:

Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

(72) Изобретатель:

**Винер Джон Дж. М., Грайс Шерил А.,
Бузард Дэниел Дж., Сизар Джастин С.,
Вебер Оливия Д., Аллан Эйми Л.,
Раффаэле Николас, Муди Джинн В.,
Шагафи Майкл Б. (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)**

(57) В изобретении предусматриваются замещенные соединения 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Предусмотренные в данном документе соединения и композиции являются пригодными в качестве ингибиторов MAGL. Кроме того, предусмотренные в данном документе соединения и композиции являются пригодными для лечения заболеваний и нарушений, при которых является благоприятным ингибирование MAGL.

A1

202391047

202391047

A1

ИНГИБИТОР MAGL**ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые представляют собой ингибиторы моноацилглицеринлипазы (MAGL). Отдельные аспекты настоящего изобретения направлены на фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и варианты применения соединений для лечения заболеваний и нарушений, связанных с регуляцией сигнальной деятельности эндоканнабиноидной системы.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] MAGL является членом суперсемейства серингидролаз. MAGL экспрессируется по всему головному мозгу, в нейронах, микроглии, астроцитах и олигодендроцитах. MAGL является основным ферментом, контролирующим разрушение 2-арахидоноилглицерола (2-AG) до арахидоновой кислоты (AA) (Blankman et al. Chem Biol. 2007; Nomura et al. Science. 2011).

[0003] 2-AG является наиболее распространенным эндоканнабиноидным лигандом в головном мозге, где он действует как ретроградный мессенджер для снижения избыточной нейротрансмиссии посредством активации пресинаптических рецепторов CB₁ (Kano et al. Physiol Rev. 2009; Katona and Freund. Physiol Rev. 2009), регулируя иммунный ответ посредством активации микроглиальных рецепторов CB₂ (Turcotte et al. Cell Mol Life Sci. 2016) и способствуя нейропротекции, например, посредством его влияния на продуцирование и выживание олигодендроцитов (Ilyasov et al. Front Neurosci. 2018).

[0004] AA является одной из наиболее распространенных жирных кислот в головном мозге и основным предшественником эйкозаноидов, таких как простаноиды и лейкотриены, которые являются известными медиаторами воспаления.

[0005] MAGL находится на стыке между эндоканнабиноидной и эйкозаноидной системами передачи сигналов. Ингибирование действия или активации MAGL является многообещающим терапевтическим подходом для предупреждения или лечения нарушений головного мозга, патологические признаки которых включают избыточную нейротрансмиссию, нейровоспаление или нейродегенерацию, таких как болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), болезнь Гентингтона (HD), рассеянный склероз (MS), боковой амиотрофический склероз (ALS), травматическое повреждение головного мозга, инсульт, эпилепсия, боль, мигрень, зависимость, тревожность, депрессия и другие нарушения, связанные с воздействием стрессовых факторов (Grabner et al. Pharmacol Ther. 2017; Mulvihill et al. Life Sci. 2013; Gil-Ordóñez et al. Biochem Pharmacol. 2018).

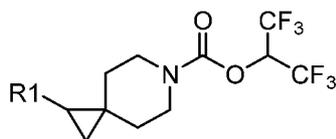
[0006] В WO 2019/046318 описаны спироциклические соединения, которые представляют собой ингибиторы MAGL.

[0007] В WO 2019/046330 описаны спироциклические соединения, которые представляют собой ингибиторы MAGL.

- 5 [0008] Несмотря на достижения в изучении MAGL, все еще имеет место недостаток соединений, которые представляют собой сильнодействующие, эффективные и селективные ингибиторы MAGL и которые также являются эффективными в лечении неврологических и психиатрических нарушений, связанных с заболеваниями или нарушениями, при которых будет благоприятным ингибирование активации MAGL.

10 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Целью настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые ингибируют MAGL. Соответственно, в настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I):



15 (I),

где

R1 представляет собой -C(O)NHR2, -C(O)N(CH3)R2, -C(O)NR3R4, -C(O)NHCH2R2 или -C(O)NHC(O)R2;

20 R2 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, C3-С7циклоалкил или 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O;

25 R3 и R4 вместе с N, к которому они присоединены, образуют 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N или O, или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O; и

30 где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, C3-С7циклоалкил, 7-членный бициклический гетероцикл или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-С3алкила, C1-С3галогеналкила, C3-С6циклоалкила, C1-С3алкокси, циано, -NHC(O)CH3, -

$C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, 5-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, $-NHSO_2CH_3$, $-P(O)(CH_3)_2$ и $-OCH_2COOH$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5 [0010] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

[0011] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусматривается соединение
10 формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного
15 расстройства и дистонии.

[0012] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусматривается способ
лечения неврологического и/или психиатрического нарушения, выбранных из боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни
20 Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства и дистонии, предусматривающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0013] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусматривается применение
25 соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, выбранного из боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства,
30 генерализованного тревожного расстройства и дистонии.

[0014] Другие цели и преимущества соединений, описанных в данном документе, станут очевидными из следующего подробного описания. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, хотя и указывают на конкретные варианты осуществления, приведены исключительно в качестве иллюстрации, поскольку различные

изменения и модификации в рамках сущности и объема настоящего изобретения станут очевидными для специалиста в данной области из этого подробного описания. Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены исключительно для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описываемый объект изобретения. Все документы или части документов, цитируемые в данной заявке, в том числе без ограничения патенты, заявки на патенты, статьи, книги, руководства и научные труды, явным образом включены в данный документ посредством ссылки в их полном объеме для любых целей.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

10 [0015] Все публикации и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той степени, в какой это применимо и уместно.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0016] **Фиг. 1:** антиноцицептивные эффекты соединения из примера 6 в крысиной модели с применением формалина; ось Y: количество – частота облизывания задней конечности; ось X: период времени (мин.). Указан уровень значимости для апостериорных сравнений (относительно группы, обработанной средой-носителем): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

15 [0017] **Фиг. 2:** антиноцицептивные эффекты соединения из примера 8 в крысиной модели с применением формалина; ось Y: количество – частота облизывания задней конечности; ось X: период времени (мин.). Указан уровень значимости для апостериорных сравнений (относительно группы, обработанной средой-носителем): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

20 [0018] **Фиг. 3:** эффект соединения из примера 6 в модели MEST; ось Y: предполагаемое пороговое (CC_{50}) значение тока (мА), вызывающее судорожный приступ; указан уровень значимости для апостериорных сравнений (относительно группы, обработанной средой-носителем): *** $p < 0,001$.

25 [0019] **Фиг. 4:** эффект соединения из примера 8 в модели MEST; ось Y: предполагаемое пороговое (CC_{50}) значение тока (мА), вызывающее судорожный приступ; указан уровень значимости для апостериорных сравнений (относительно группы, обработанной средой-носителем): *** $p < 0,001$.

30 [0020] **Фиг. 5:** эффект соединения из примера 6 в модели судорожного приступа с применением каиновой кислоты; ось Y: количество - число животных из групп по 12, демонстрирующих клонус передней конечности. Указан уровень значимости для апостериорных сравнений (относительно группы, обработанной средой-носителем): ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

[0021] **Фиг. 6:** эффект соединения из примера 8 в модели судорожного приступа с применением каиновой кислоты; ось Y: количество - число животных из групп по 12, демонстрирующих клонус передней конечности. Указан уровень значимости для апостериорных сравнений (относительно группы, обработанной средой-носителем):
5 ***<0,001.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0022] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое общеизвестно специалисту в области,
10 к которой принадлежит заявленный объект изобретения. Следует понимать, что вышеизложенное общее описание и представленное далее подробное описание являются исключительно иллюстративными и пояснительными и не ограничивают какой-либо заявленный объект изобретения. В данной заявке использование единственного числа включает множественное число, если конкретно не указано иное. Следует отметить, что
15 при использовании в данном описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает определяемые объекты в форме множественного числа, если в контексте явно не указано иное. В данной заявке использование "или" означает "и/или", если не указано иное. Кроме того, использование термина "включая", а также других форм, таких как "включать", "включает" и "включал", не является ограничивающим.

[0023] Заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены исключительно для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие описываемый объект изобретения. Все документы или части документов, цитируемые в данной заявке, в том числе без ограничения патенты, заявки на патенты, статьи, книги, руководства и научные труды, явным образом включены в данный документ
25 посредством ссылки в их полном объеме для любых целей.

[0024] При использовании в данном документе термин "приемлемый" или "фармацевтически приемлемый" в отношении состава, композиции или ингредиента означает, что они не оказывают стойкого вредного эффекта на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению, или не подавляют биологическую активность или
30 свойства соединения, и являются относительно нетоксичными.

[0025] При использовании в данном документе "уменьшение интенсивности" симптомов конкретного заболевания, нарушения или состояния посредством введения конкретного соединения или фармацевтической композиции означает любое уменьшение степени тяжести, задержку начала проявления, замедление прогрессирования или сокращение

продолжительности, постоянное либо временное, продолжительное либо кратковременное, которые могут быть связаны или ассоциированы с введением соединения или композиции.

[0026] Термин "антиноцицептивный эффект", используемый в данном документе, относится к способности соединения усиливать переносимость боли, обеспечивать ее лечение, задерживать ее проявления и/или уменьшать ее у субъекта.

[0027] Подразумевается, что используемые в данном документе термины "совместное введение" и т. п. охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту и предназначены для включения схем лечения, в которых средства вводят посредством одного и того же или другого пути введения или в одно и то же или в разное время.

[0028] При использовании в данном документе термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означают достаточное количество вводимого средства или соединения, которое будет облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания или состояния, подлежащих лечению. Результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое необходимое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических вариантов применения представляет собой количество композиции, включающей раскрытое в данном документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов. Соответствующее "эффективное количество" в каждом отдельном случае может быть определено с применением методик, таких как исследование с повышением дозы. Термин "терапевтически эффективное количество" включает, например, профилактически эффективное количество. "Эффективное количество" соединения, раскрытого в данном документе, представляет собой количество, эффективное для достижения необходимого фармакологического эффекта или терапевтического улучшения без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов. Подразумевается, что "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" может варьироваться от субъекта к субъекту вследствие изменения в метаболизме соединения (I), возраста, веса, общего состояния здоровья субъекта, состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, и оценки лечащего врача. Исключительно в качестве примера терапевтически эффективные количества можно определить с помощью общепринятых экспериментов, включая без ограничения клиническое испытание с повышением дозы.

[0029] При использовании в данном документе термины “ингибирует”, “ингибирование” или “ингибитор” фермента означают ингибирование ферментативной активности.

5 [0030] При использовании в данном документе термин "выделенный" относится к отделению и извлечению представляющего интерес компонента из компонентов, не представляющих интереса. Выделенные вещества могут находиться либо в сухом, либо в полусухом состоянии, либо в растворе, включая без ограничения водный раствор. Выделенный компонент может находиться в однородном состоянии или может быть частью фармацевтической композиции, которая содержит дополнительные фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества.

10 [0031] При использовании в данном документе термин "модулировать" означает взаимодействие с мишенью либо непосредственно, либо опосредованно таким образом, чтобы изменить активность мишени, в том числе, исключительно в качестве примера, усилить активность мишени, ингибировать активность мишени, ограничить активность мишени или расширить активность мишени.

15 [0032] При использовании в данном документе термин "модулятор" означает соединение, которое изменяет активность молекулы. Например, модулятор может обуславливать увеличение или снижение величины определенной активности молекулы по сравнению с величиной активности в отсутствие модулятора. В определенных вариантах осуществления модулятор представляет собой ингибитор, который снижает величину одного или
20 нескольких видов активности молекулы. В определенных вариантах осуществления ингибитор полностью препятствует одному или нескольким видам активности молекулы. В определенных вариантах осуществления модулятор представляет собой активатор, который увеличивает величину по меньшей мере одной активности молекулы. В определенных вариантах осуществления присутствие модулятора приводит к активности,
25 которая не возникает в отсутствие модулятора.

[0033] При использовании в данном документе термин "профилактически эффективное количество" означает такое количество композиции, применяемой по отношению к пациенту, которое будет облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов заболевания, состояния или нарушения, подлежащих лечению. При таком применении в
30 профилактических целях такие количества могут зависеть от состояния здоровья пациента, веса и т. п. Считается, что специалист в данной области вполне может определить такие профилактически эффективные количества с помощью общепринятых экспериментов, включая без ограничения клиническое испытание с повышением дозы.

[0034] При использовании в данном документе термин "субъект" означает животное, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Исключительно в качестве примера, субъектом может являться без ограничения млекопитающее, в том числе без ограничения человек.

5 [0035] При использовании в данном документе термин "целевая активность" означает биологическую активность, которую можно модулировать с помощью селективного модулятора. Определенные иллюстративные виды целевой активности включают без ограничения аффинность связывания, передачу сигналов, ферментативную активность, рост опухоли, воспаление или процессы, связанные с воспалением, и уменьшение
10 интенсивности одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или состоянием.

[0036] При использовании в данном документе термины "лечить", "осуществление
лечения" или "лечение" включают облегчение, ослабление или уменьшение интенсивности
15 симптомов заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, уменьшение интенсивности или предупреждение лежащих в основе метаболических причин симптомов, подавление развития заболевания или состояния, например, остановку
развития заболевания или состояния, смягчение заболевания или состояния, регрессию
заболевания или состояния, смягчение состояния, вызванного заболеванием или
состоянием, или прекращение проявления симптомов заболевания или состояния. Термины
20 "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" включают без ограничения профилактические и/или терапевтические варианты лечения.

[0037] Используемое в данном документе значение IC_{50} относится к количеству, концентрации или дозировке конкретного исследуемого соединения, которые обеспечивают 50% ингибирование максимального ответа, такое как ингибирование MAGL,
25 в ходе анализа, с помощью которого выполняют измерения такого ответа.

[0038] Используемое в данном документе значение EC_{50} относится к дозировке, концентрации или количеству конкретного исследуемого соединения, которые вызывают зависимый от дозы ответ при 50% максимальной экспрессии конкретного ответа, который вызван, спровоцирован или потенцирован конкретным исследуемым соединением.

30 [0039] При использовании в данном документе термин "алкил" означает линейный (т. е. неразветвленный) или разветвленный насыщенный углеводород, содержащий от одного до не более восьми атомов углерода. Термин "C₁-C₃алкил" означает углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 3 атомов углерода. Иллюстративные примеры

алкила включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, н-гексил, н-гептил и н-октил.

[0040] Термин “алкилен”, используемый в данном документе, означает двухвалентную группу, полученную из углеводорода с прямой или разветвленной цепью из 1-10 атомов углерода. Иллюстративные примеры алкилена включают без ограничения -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

[0041] Термин “алкокси” означает фрагмент формулы -OR’, где R’ обозначает алкил, определенный выше. В частности, “C₁-C₃алкокси” означает такой фрагмент, в котором алкильная часть содержит 1, 2 или 3 атома углерода. Примеры “C₁-C₃алкокси” включают метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси.

[0042] При использовании в данном документе термин “циклоалкил” означает насыщенную кольцевую систему, содержащую все атомы углерода в качестве членов кольца и не содержащую двойных связей. Циклоалкил может представлять собой моноциклический циклоалкил (например, циклопропил) и предпочтительно содержит от 3 до 7 атомов углерода в кольце.

[0043] Термин “галоген” предназначен для обозначения заместителя, выбранного из 7-й главной группы периодической таблицы, такого как фтор, хлор или бром.

[0044] Термин “галогеналкил” или “галогеналкокси” предназначен для обозначения алкильной или алкоксигруппы, определенных выше в данном документе, с 1, 2 или 3 атомами водорода, замененными галогеном.

[0045] Аналогично, термин “фторалкил” предназначен для обозначения алкильной группы, определенной выше в данном документе, где 1, 2 или 3 атома водорода заменены фтором. Примером такой группы является трифторметил.

[0046] При использовании в данном документе термины “гидроксил” или “гидрокси” означают группу -ОН.

[0047] При использовании в данном документе термин “гидроксиалкил” означает по меньшей мере одну группу -ОН, которая присоединена к основному молекулярному фрагменту посредством алкиленовой группы, определенной в данном документе.

[0048] При использовании в данном документе термин “гидроксигалогеналкил” означает по меньшей мере одну группу -ОН, которая присоединена к основному молекулярному фрагменту посредством галогеналкильной группы, определенной в данном документе.

[0049] Термин "гидроксифторалкил", используемый в данном документе, означает по меньшей мере одну группу -ОН, которая присоединена к основному молекулярному фрагменту посредством фторалкильной группы, определенной в данном документе.

5 [0050] Термин "оксо", используемый в данном документе, означает атом кислорода, связанный с другим атомом посредством двойной связи. Если атом, к которому соединен атом кислорода, представляет собой углерод, то образованная карбонильная группа обозначена как -(CO)-.

10 [0051] Термин "5-членный гетероарил" означает 5-членное ароматическое кольцо, где 1, 2 или 3 атома кольца выбраны из O, N или S. Примеры 5-членных гетероариллов в соответствии с настоящим изобретением включают тиофенил, пирролил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, оксадиазолил и тиадиазолил.

15 [0052] Термин "6-членный гетероарил" означает 6-членное ароматическое кольцо, где 1, 2 или 3 атома кольца независимо выбраны из O, N или S. Примеры 6-членных гетероариллов в соответствии с настоящим изобретением включают без ограничения пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиранил, диазинил и триазинил.

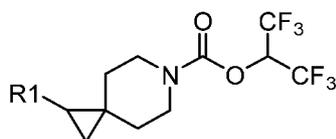
20 [0053] Термины "моноциклический гетероцикл", "моногоheterоциклическое кольцо" и "моногоheterоцикл", используемые в данном документе, по отдельности или в комбинации означают насыщенные или ненасыщенные неароматические кольца, содержащие от 5 до 6 атомов кольца, где один или несколько атомов кольца представляют собой гетероатомы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения гетероциклическое кольцо предназначено для обозначения 6-членной циклической кольцевой структуры с 1 или 2 гетероатомами, независимо выбранными из N или O. Примеры 6-членного гетероцикла включают без ограничения тетрагидропиранил, пиперидинил и морфолинил.

25 [0054] Термин "бициклический гетероцикл", используемый в данном документе, означает моногоheterоциклическое кольцо, присоединенное к основному фрагменту и образующее конденсированную, спиро- или соединенную мостиковой связью кольцевую систему с циклоалкильной группой, моноциклическим гетероциклом, бензольным кольцом или моноциклическим 5- или 6-членным гетероарилом. Термин "7-членный бициклический гетероцикл" означает бициклический гетероцикл, определенный выше, содержащий 7 атомов кольца и содержащий по меньшей мере 1 гетероатом, выбранный из N, O или S. Примеры 7-членного бициклического гетероцикла включают без ограничения 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил. Термин "9- или 10-членный бициклический гетероцикл" означает бициклический гетероцикл, определенный выше, содержащий 9 или 10 атомов

кольца и содержащий по меньшей мере 1 гетероатом, выбранный из N, O или S. Примеры 9- или 10-членного бициклического гетероцикла включают без ограничения 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидинил, 3-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пирозинил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозинил или 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидинил.

Варианты осуществления настоящего изобретения

[0055] В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



(I);

где

R1 представляет собой -C(O)NHR2, -C(O)N(CH3)R2, -C(O)NR3R4, -C(O)NHCH2R2 или -C(O)NHC(O)R2;

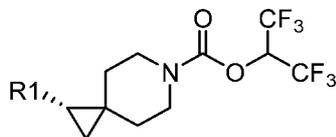
R2 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, C3-C7циклоалкил или 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O;

R3 и R4 вместе с N, к которому они присоединены, образуют 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N или O, или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O; и

где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, C3-C7циклоалкил, 7-членный бициклический гетероцикл или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3алкила, C1-C3галогеналкила, C3-C6циклоалкила, C1-C3алкокси, циано, -NHC(O)CH3, -C(O)NH2, -C(O)NHCH3, 5-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, -NHCO2CH3, -P(O)(CH3)2 и -OCH2COOH;

или к его фармацевтически приемлемой соли.

[0056] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (Ia):



5 (Ia);

где

R1 представляет собой -C(O)NHR2, -C(O)N(CH3)R2, -C(O)NR3R4, -C(O)NHCH2R2
или -C(O)NHC(O)R2;

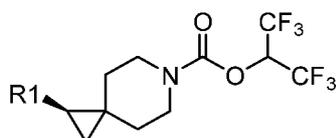
10 R2 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, C3-
C7циклоалкил или 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O;

15 R3 и R4 вместе с N, к которому они присоединены, образуют 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо
выбранных из N или O, или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O; и

20 где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, C3-
C7циклоалкил, 7-членный бициклический гетероцикл или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл являются незамещенными или замещенными 1 или
2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3алкила, C1-
C3галогеналкила, C3-C6циклоалкила, C1-C3алкокси, циано, -NHC(O)CH3, -
C(O)NH2, -C(O)NHCH3, 5-членного гетероарила, содержащего один или два
25 гетероатома, независимо выбранные из N или O, -NHSO2CH3, -P(O)(CH3)2 и -
OCH2COOH;

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0057] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (Ib):



30 (Ib);

где

R1 представляет собой $-C(O)NHR_2$, $-C(O)N(CH_3)R_2$, $-C(O)NR_3R_4$, $-C(O)NHCH_2R_2$ или $-C(O)NHC(O)R_2$;

R2 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, C₃-C₇циклоалкил или 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O;

R3 и R4 вместе с N, к которому они присоединены, образуют 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N или O, или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O; и

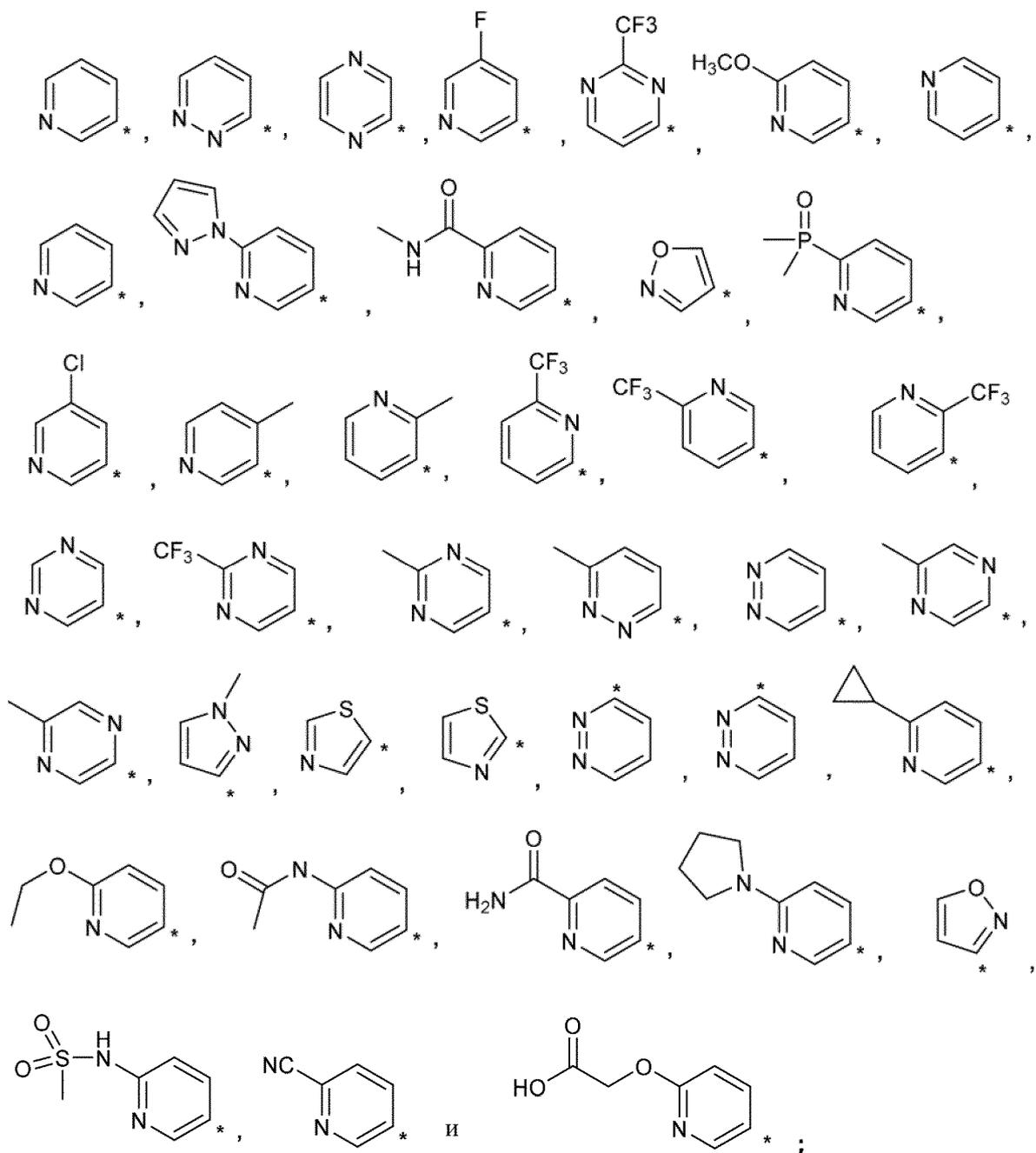
где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, C₃-C₇циклоалкил, 7-членный бициклический гетероцикл или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₃алкокси, циано, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, 5-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, $-NHSO_2CH_3$, $-P(O)(CH_3)_2$ и $-OCH_2COOH$;

или его фармацевтически приемлемую соль.

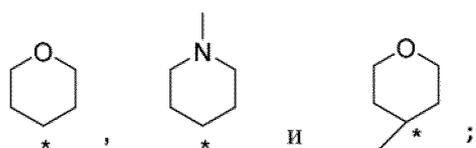
[0058] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемой соли, R1 представляет собой $-C(O)NHR_2$.

[0059] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемой соли, где R1 представляет собой $-C(O)NHR_2$; R2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O; при этом каждый 5- или 6-членный гетероарил или 6-членный гетероцикл является независимо незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₃алкокси, циано, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, 5-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, $-NHSO_2CH_3$, $-P(O)(CH_3)_2$ и $-OCH_2COOH$.

- [0060] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемой соли, R2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пиазинила, пиридазинила, пиримидила, пиазолила, тиазолила и изоксазолила, где указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, циклопропила, C₁-C₃алкокси, циано, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, 5-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N или O, -NHSO₂CH₃, -P(O)(CH₃)₂ и -OCH₂COOH.
- 10 [0061] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемой соли, R2 представляет собой 6-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, пиперазинила и пиперидинила, где указанный R2 является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃алкила, C₃-C₆циклоалкила и
- 15 циано.
- [0062] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемой соли, R2 представляет собой 6-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, пиперазинила и пиперидинила, где указанный R2 является незамещенным.
- 20 [0063] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемой соли, R2 выбран из группы, состоящей из:

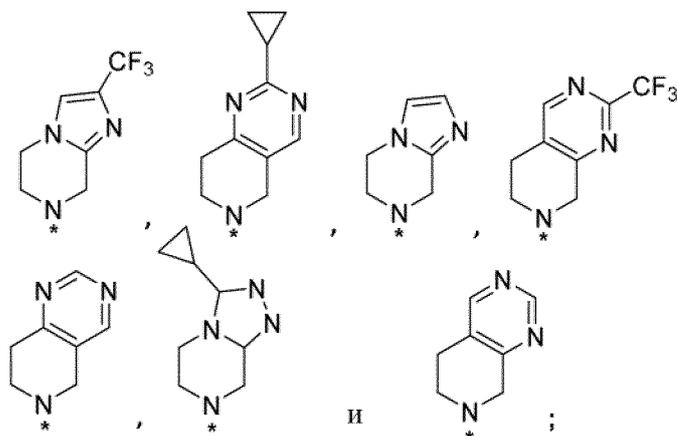


[0064] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемой соли, R2 выбран из группы, состоящей из:



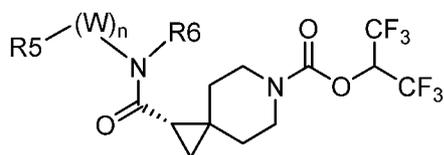
[0065] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемой соли, R3 и R4 вместе с N, к которому они присоединены, образуют 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразинила, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразинила, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидинила и 6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазинила, где указанный 9-10-членный бициклический гетероцикл является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из C₃-C₆циклоалкила или C₁-C₃галогеналкила.

[0066] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (I), (Ia) или (Ib) или их фармацевтически приемлемой соли, R3 и R4 вместе с N, к которому они присоединены, образуют 9-10-членный бициклический гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



где * обозначает точку присоединения.

[0067] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемую соль:



(Ic);

где

R5 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 6-членный гетероцикл, C₃-C₇циклоалкил или 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O;

R6 представляет собой водород или метил;

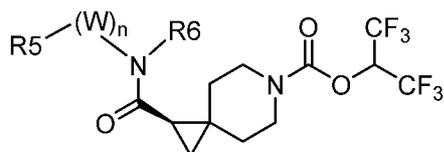
W представляет собой -CH₂- или -C(O)-;

n равняется 0 или 1; и

где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, C₃-
 5 C₇циклоалкил, 7-членный бициклический гетероцикл являются
 незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, независимо
 выбранными из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила,
 C₁-C₃алкокси, циано, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, 5-членного
 гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из
 10 N или O, -NHSO₂CH₃, -P(O)(CH₃)₂ и -OCH₂COOH;

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0068] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему
 изобретению представляет собой соединение формулы (Id) или его фармацевтически
 приемлемую соль:



(Id);

где

R5 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или
 два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 6-членный гетероцикл, C₃-
 20 C₇циклоалкил или 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один или
 два гетероатома, независимо выбранные из N или O;

R6 представляет собой водород или метил;

W представляет собой -CH₂- или -C(O)-;

n равняется 0 или 1; и

где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, C₃-
 25 C₇циклоалкил, 7-членный бициклический гетероцикл являются
 незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, независимо
 выбранными из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила,
 C₁-C₃алкокси, циано, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, 5-членного
 гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из
 30 N или O, -NHSO₂CH₃, -P(O)(CH₃)₂ и -OCH₂COOH;

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0069] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ic) или (Id) или их фармацевтически приемлемой соли, n равняется 0.

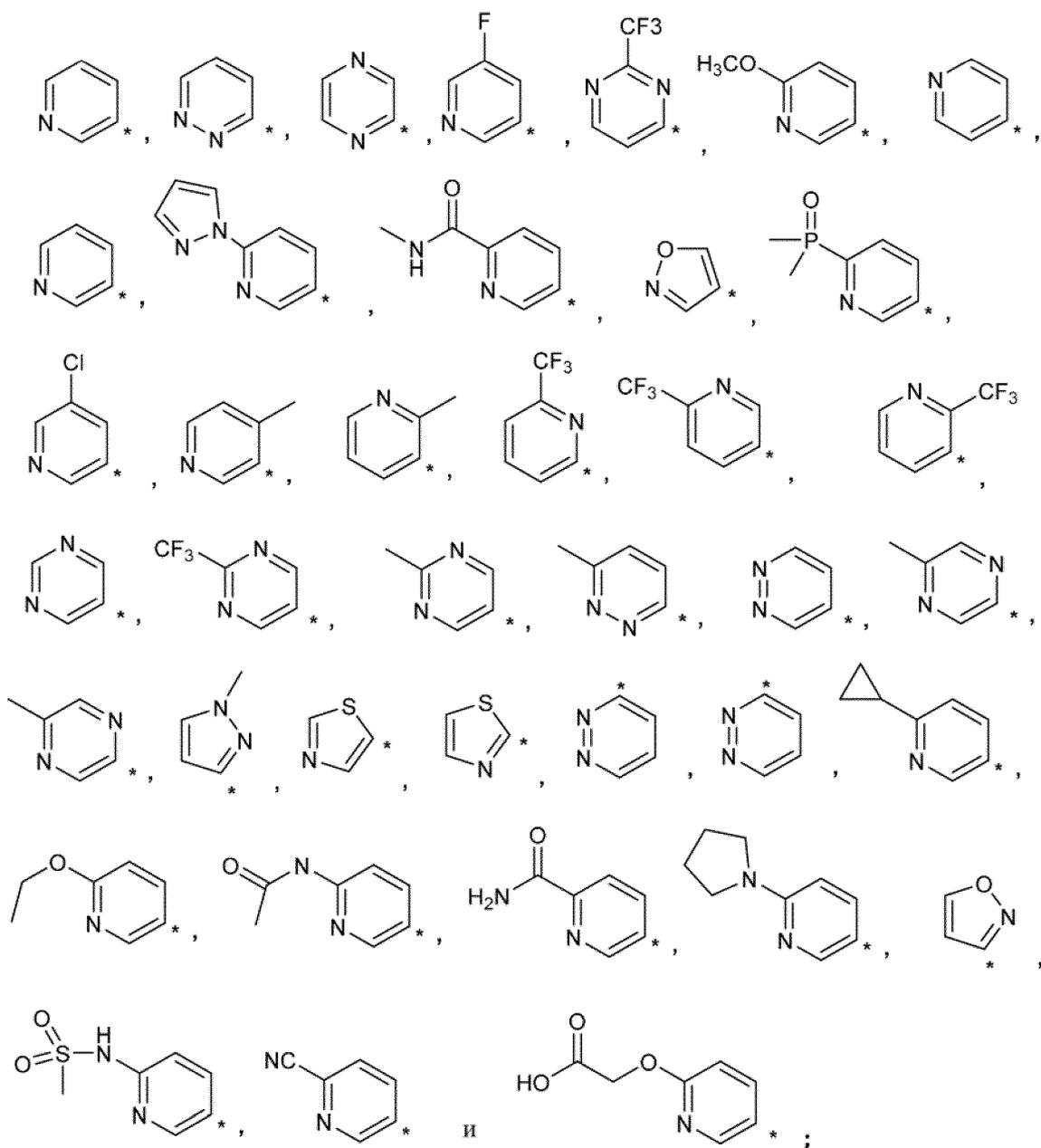
[0070] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ic) или (Id) или их фармацевтически приемлемой соли, R5 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пиразинила, пиридазинила, пиримидила, пиразолила, тиазолила и изоксазолила, где указанный R5 является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, циклопропила, C₁-C₃алкокси, циано, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, 5-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, -NHSO₂CH₃, -P(O)(CH₃)₂ и -OCH₂COOH.

[0071] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ic) или (Id) или их фармацевтически приемлемой соли, R5 представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пиразинила, пиридазинила и пиримидила, где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным.

[0072] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ic) или (Id) или их фармацевтически приемлемой соли, R5 представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, пиперазинила и пиперидинила, где указанный R5 является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃алкила, C₃-C₆циклоалкила и циано.

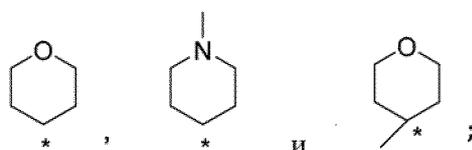
[0073] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ic) или (Id) или их фармацевтически приемлемой соли, R5 является незамещенным.

[0074] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ic) или (Id) или их фармацевтически приемлемой соли, R5 выбран из группы, состоящей из:



где * обозначает точку присоединения.

[0075] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ic) или (Id) или их фармацевтически приемлемой соли, R5 выбран из группы, состоящей из:

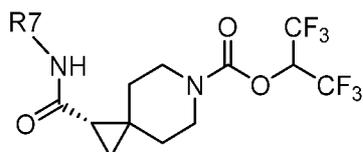


где * обозначает точку присоединения.

[0076] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ic) или (Id) или их фармацевтически приемлемой соли, R5 представляет собой 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидинил-2-оксапиро[3.3]гептан-6-ил.

[0077] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ic) или (Id) или их фармацевтически приемлемых солей, n равняется 0.

[0078] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемую соль:

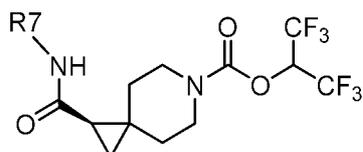


10 (Ie);

где R7 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил с одним или двумя атомами N или 5- или 6-членный гетероцикл с одним или двумя гетероатомами, выбранными из N или O; и

15 где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, циклопропила, C₁-C₃алкокси и циано.

[0079] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемую соль:



(If);

25 где R7 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил с одним или двумя атомами N или 5- или 6-членный гетероцикл с одним гетероатомом, выбранным из N или O; и

где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, циклопропила, C₁-C₃алкокси и циано.

[0080] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ie) и (If) или их фармацевтически приемлемой соли, R7 представляет собой пиридил, пирозинил, пиридазинил, пиримидил, пиразолил, тиазолил и изоксазолил, при этом указанный R7 является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, циклопропила, C₁-C₃алкокси и циано.

[0081] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ie) и (If) или их фармацевтически приемлемой соли, R7 представляет собой тетрагидро-2H-пиран-4-ил, пиперазинил и пиперидинил, где указанный R7 является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃алкила, C₃-C₆циклоалкила и циано.

[0082] В одном варианте осуществления, относящемся к соединениям формулы (Ie) или (If) или их фармацевтически приемлемой соли, R7 представляет собой тетрагидро-2H-пиран-4-ил, пиперазинил или пиперидинил, где указанный R7 является незамещенным.

[0083] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из:

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил-(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(4-циклопропилпиперазин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил(пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((5-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((пиридазин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

(±)-2-((5-(6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты;

10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(3-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил-(пиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата и

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-цианопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата; или его фармацевтически приемлемая соль.

20 [0084] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из:

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(3-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил-(пиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата и

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-цианопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата; или его фармацевтически приемлемая соль.

[0085] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из:

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(метил-(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил-(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(метил-(пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил-(пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(метил-(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил-(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((5-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((5-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((пиридазин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((пиридазин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

(R)-2-((5-(6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты и

(S)-2-((5-(6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты; или его фармацевтически приемлемая соль.

[0086] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из:

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пирин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил-(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил-(пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил-(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((5-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

35

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

36

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((пиридазин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата и (S)-2-((5-(6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты; или его фармацевтически приемлемая соль.

10 [0087] В дополнительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из:

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата и

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата или их фармацевтически приемлемой соли.

30 [0088] В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль.

[0089] В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-

ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль.

[0090] В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль.

[0091] В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль.

[0092] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль.

[0093] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль.

[0094] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат или его фармацевтически приемлемую соль.

[0095] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат.

[0096] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат.

[0097] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат.

[0098] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат.

[0099] В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат.

[00100] В одном варианте осуществления предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie) или (If) или его

фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

5 [00101] В дополнительном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

[00102] В одном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из: боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, спастичности, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства и дистонии.

[00103] В дополнительном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении боли. В дополнительном варианте осуществления боль представляет собой невропатическую боль. В одном варианте осуществления боль представляет собой боль, обусловленную воспалением. В дополнительном варианте осуществления боль выбрана из группы, состоящей из: острой боли, боли, связанной с раком, хронической боли, боли, обусловленной периферической невропатией, центральной боли, боли, обусловленной повреждением спинного мозга, боли, обусловленной инсультом, комплексного регионального болевого синдрома, фибромиалгии, мигрени, вазоокклюзионного болевого криза при серповидноклеточной анемии, боли, обусловленной рассеянным склерозом, боли в пояснице, боли в животе, обусловленной синдромом раздраженного кишечника, функциональной боли в груди, ревматоидного артрита, остеоартрита, соматоформных нарушений или функциональной диспепсии.

[00104] В одном варианте осуществления предусматривается применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из: боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, спастичности, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства и дистонии.

[00105] В одном варианте осуществления предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из: боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, спастичности, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства и дистонии, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

[00106] Соединения по настоящему изобретению обычно используют в виде свободного вещества или в виде их фармацевтически приемлемой соли. Если соединение формулы (I) содержит свободное основание, то такие соли можно получать с помощью общепринятого способа путем обработки раствора или суспензии свободного основания формулы (I) с помощью молярного эквивалента фармацевтически приемлемой кислоты. Ниже описаны иллюстративные примеры подходящих органических и неорганических кислот.

[00107] Фармацевтически приемлемые соли в контексте настоящего изобретения предназначены для обозначения нетоксичных, т. е. физиологически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, азотистая кислота, серная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глутаминовая кислота, пироглутаминовая кислота, салициловая кислота и сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота и бензолсульфоновая кислота.

[00108] Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или несколько центров асимметрии, и предполагается, что любые оптические изомеры (т. е. энантиомеры или диастереомеры), как разделенные, энантиомерно чистые или частично очищенные оптические изомеры и любые их смеси, в том числе рацемические смеси, т. е. смесь стереоизомеров, включены в объем настоящего изобретения.

[00109] В данном контексте подразумевается, что если указывается энантиомерная форма, то соединение представлено в энантиомерном избытке, например, по сути в энантиомерно чистой форме. Следовательно, один вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению по настоящему изобретению, характеризующемуся

энантиомерным избытком (э. и.), составляющим по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 96%, предпочтительно по меньшей мере 98%.

[00110] Рацемические формы можно разделять на оптические антиподы с помощью известных способов, например, путем разделения их диастереомерных солей с помощью оптически активной кислоты и освобождения оптически активного аминного соединения путем обработки основанием. Другой способ разделения рацематов на оптические антиподы основан на хроматографии на оптически активной матрице. Соединения по настоящему изобретению также можно разделять за счет образования диастереомерных производных. Можно применять дополнительные способы разделения оптических изомеров, известные специалистам в данной области техники. Такие способы включают таковые, обсуждаемые J. Jaques, A. Collet и S. Wilen в *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York (1981). Оптически активные соединения также можно получать из оптически активных исходных материалов или с применением хирального катализа. Абсолютную стереохимию можно определять с помощью способов, известных специалисту в данной области техники, в частности, анализа спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD).

[00111] Кроме того, при наличии в молекуле двойной связи или полностью или частично насыщенной кольцевой системы могут быть образованы геометрические изомеры. Подразумевается, что любые геометрические изомеры, как разделенные, чистые или частично очищенные геометрические изомеры или их смеси, включены в объем настоящего изобретения. Подобным образом, молекулы, содержащие связь с ограниченным вращением, могут образовывать геометрические изомеры. Подразумевается, что они также включены в объем настоящего изобретения.

[00112] Кроме того, некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в разных таутомерных формах, и предполагается, что любые таутомерные формы, которые данные соединения могут образовывать, включены в объем настоящего изобретения.

[00113] Также в настоящее изобретение включены изотопно меченые соединения, подобные таковым, указанным в формуле (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или их фармацевтически приемлемая соль, где один или несколько атомов представлены атомом того же элемента с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}F

и т. п.). Особенно следует отметить замещенные ^2H соединения, т. е. соединения, где один или несколько атомов Н представлены дейтерием.

[00114] В одном варианте осуществления настоящего изобретения один или несколько атомов водорода соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемой соли представлены дейтерием. Известно, что элементы присутствуют с природным относительным содержанием изотопов в большинстве синтетических соединений, и это приводит к неотъемлемому включению дейтерия. Однако природное относительное содержание изотопов водорода, таких как дейтерий, является незначительным (приблизительно 0,015%) по сравнению со степенью стабильного изотопного замещения соединений, указанных в данном документе. Таким образом, при использовании в данном документе обозначение атома как дейтерия в положении означает, что относительное содержание дейтерия является в значительной степени больше, чем природное значительное содержание дейтерия. Подразумевается, что любой атом, не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой устойчивый изотоп этого атома, что будет очевидно специалисту средней квалификации в данной области техники.

Фармацевтические композиции

[00115] Вышеупомянутые соединения или фармацевтически приемлемые соли могут находиться в композиции в виде единственного активного ингредиента или в комбинации с другими активными ингредиентами. Кроме того, в композиции могут находиться один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

[00116] Фармацевтические композиции можно специально составлять для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, легочный, местный (в том числе трансбуккальный и подъязычный), чрескожный, интрацистернальный, внутрибрюшинный, вагинальный и парентеральный (в том числе подкожный, внутримышечный, интратекальный, внутривенный и внутрикожный) путь, при этом пероральный путь является предпочтительным. Следует принимать во внимание, что предпочтительный путь будет зависеть от общего состояния здоровья и возраста субъекта, подлежащего лечению, природы подлежащего лечению состояния и выбранного активного ингредиента.

[00117] Фармацевтические композиции для перорального введения включают твердые лекарственные формы, такие как капсулы, таблетки, драже, пилюли, таблетки для рассасывания, порошки и гранулы. При необходимости они могут быть получены с покрытиями.

[00118] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и настойки.

[00119] Фармацевтические композиции для парентерального введения включают стерильные водные и неводные инъекционные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки, подлежащие ресуспендированию в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях перед применением.

[00120] Другие подходящие формы для введения включают суппозитории, аэрозоли, мази, кремы, гели, ингаляторы, кожные пластыри, имплантаты и т. д.

[00121] Для удобства соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) вводят в единичной лекарственной форме, содержащей указанные соединения в количестве от приблизительно 0,1 мг до 500 мг, например, 1 мг, 2 мг, 4 мг, 6 мг, 8 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 250 мг соединения по настоящему изобретению.

[00122] Для парентерального введения можно применять растворы соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) в стерильном водном растворе, водном растворе пропиленгликоля. Такие водные растворы должны быть подходящим образом забуферены, если необходимо, а жидкий разбавитель сначала делают изотоническим с помощью достаточного количества солевого раствора или глюкозы. Водные растворы являются особенно подходящими для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения. Все используемые стерильные водные среды являются легкодоступными при помощи стандартных методик, известных специалисту в данной области. Водные растворы при необходимости должны быть подходящим образом забуферены, а жидкий разбавитель сначала следует сделать изотоническим с помощью достаточного количества солевого раствора или глюкозы. Водные растворы являются особенно подходящими для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения. Все используемые стерильные водные среды являются легкодоступными при помощи стандартных методик, известных специалисту в данной области.

[00123] Подходящие фармацевтические носители включают инертные твердые разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и различные органические растворители. Примерами твердых носителей являются лактоза, сульфат кальция, сахароза, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, аравийская камедь, стеарат магния, стеариновая кислота и низшие алкиловые эфиры целлюлозы. Примерами жидких носителей являются сироп, арахисовое масло, оливковое масло, фосфолипиды, полиоксиэтилен и вода. Фармацевтические композиции, образованные путем объединения соединений

формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или их фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемых носителей, затем легко вводить в ряд лекарственных форм, подходящих для раскрытых путей введения.

5 [00124] Составы по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы или таблетки, при этом каждая содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, и любая может включать подходящий наполнитель. Кроме того, подходящие для перорального введения составы могут быть в форме порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкости или жидкой эмульсии типа масло-в-воде или
10 вода-в-масле.

[00125] Если твердый носитель применяют для перорального введения, то препарат может быть в форме таблетки, например, помещенным в твердую желатиновую капсулу в форме порошка или пеллеты, или в форме пастилки или таблетки для рассасывания. Количество твердого носителя может меняться, но, как правило, будет составлять от приблизительно
15 25 мг до приблизительно 1 г.

[00126] Если применяют жидкий носитель, то препарат может быть в форме сиропа, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы или стерильной инъекционной жидкости, такой как водная или неводная жидкая суспензия или раствор.

[00127] Таблетки можно получать путем смешивания активного ингредиента со
20 стандартными вспомогательными средствами и/или разбавителями с последующим прессованием смеси в традиционной таблетирующей машине. Примеры вспомогательных средств или разбавителей включают кукурузный крахмал, картофельный крахмал, тальк, стеарат магния, желатин, лактозу, виды камеди и т. п. Можно использовать любые другие вспомогательные средства или добавки, обычно применяемые для таких целей, как,
25 например, красящие вещества, ароматизирующие вещества, консерванты и т. п., при условии, что они совместимы с активными ингредиентами.

Состояния, подлежащие лечению

[00128] Соединения по настоящему изобретению предназначены для лечения заболеваний
30 и нарушений, которые связаны с регуляцией видов активности передачи сигналов эндоканнабиноидной системы, при которых ингибитор MAGL может являться терапевтически благоприятным. Как описано выше, соединения по настоящему изобретению могут являться благоприятными при показаниях, патологические признаки которых включают избыточную нейротрансмиссию, нейровоспаление или нейродегенерацию. Следовательно, в одном варианте осуществления предусматривается

соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения или заболевания, выбранных из группы, состоящей из боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства и дистонии.

Симптоматическое лечение рассеянного склероза

[00129] Почти все пациенты с MS всех подтипов имеют один или несколько симптомов спастичности, боли, нарушений сна, дисфункции мочевого пузыря и усталости. Виды терапии, изменяющие течение заболевания, не ослабляют симптомы. Спастичность поражает более 80% пациентов с MS; 34% характеризуются спастичностью умеренной степени, тяжелой степени или полной спастичностью. Спастичность тяжелой степени связана со стоимостью и уровнем ухода и независимо связана с качеством жизни при MS. Два недавних обзора подтверждают применение экзоканнабиноидов для лечения спастичности и боли при MS (Whiting et al., JAMA. 2015); (Hill et al., JAMA. 2015).

[00130] Препарат на основе экзоканнабиноидов одобрен для лечения спастичности, ассоциированной с MS. Было показано, что Sativex, спрей для слизистой оболочки полости рта, представляющий собой смесь агониста CB₁ THC, и другого спирта, полученного из марихуаны, каннабидиола, уменьшает интенсивность симптомов, связанных со спастичностью, о которых сообщают сами пациенты. В базовом испытании Sativex с использованием рандомизированной схемы отмены при продолжении приема Sativex наблюдалось улучшение частоты спазмов, нарушений сна вследствие спастичности, общего впечатления субъекта об изменениях, общего впечатления осуществляющего уход лица об изменениях и общего впечатления врача об изменениях. Другие клинические испытания продемонстрировали активность различных экзоканнабиноидов при спастичности, вызванной MS (Zajicek et al., Lancet. 2003 ; Collin et al., Eur J Neurol. 2007; Collin et al., Neurol Res. 2010). Данные исследования в параллельных группах иллюстрируют схему и конечные точки клинических испытаний, которые можно использовать для демонстрации благоприятных эффектов ингибитора MAGL в отношении спастичности при MS.

[00131] В одном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рассеянного склероза.

[00132] В одном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении одного или нескольких симптомов при рассеянном склерозе, выбранных из усталости, спастичности, депрессии, нарушения поведения, раздражительности, тревожного возбуждения и боли.

[00133] Считается, что ингибитор MAGL также будет благоприятным при лечении показаний, связанных с аутоиммунным энцефаломиелитом. Следовательно, в дополнительном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении энцефалита Расмуссена, системной красной волчанки, болезни Бехчета, энцефалопатии Хашимото и хореи Сиденгама.

Боковой амиотрофический склероз

[00134] В Pryce et al. Handb Exp Pharmacol. 2015; 231: 213-31 описано, как пациенты с боковым амиотрофическим склерозом (ALS) обычно испытывают мышечную слабость и/или фасцикуляции, которые постепенно ухудшаются, бульбарные симптомы и, в конечном итоге, проблемы с дыханием. В доклинических моделях ALS было выдвинуто предположение, что каннабиноиды могут оказывать значительный нейропротекторный эффект.

[00135] Следовательно, в одном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении бокового амиотрофического склероза.

Центральная боль

[00136] Центральная боль представляет собой нейропатическую боль, вызванную повреждением или нарушением функции центральной нервной системы, например, после инсульта, рассеянным склерозом, оптиконевромиелитом, идиопатическим воспалительным поперечным миелитом, повреждением спинного мозга, плечелучевым болевым синдромом и центральной черепно-лицевой болью. Экзоканнабиноиды продемонстрировали активность при центральной боли, ассоциированной с рассеянным склерозом. 4-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с MS и центральной болью с использованием спрея для слизистой оболочки полости рта, THC/CBD, содержащего агонист CB₁, дельта-9-тетрагидроканнабинол, и каннабидиол (другое спирт, полученный из марихуаны), продемонстрировало, что активное средство превосходило плацебо в отношении снижения средней интенсивности боли (NRS-11) и нарушений сна (Rog et al., Neurology. 2005). Тот

же препарат ТНС/CBD был изучен в большей группе пациентов с MS с центральной нейропатической болью с использованием двухэтапной схемы; во второй фазе данного исследования время до развития неэффективности лечения (первичная конечная точка) статистически было в пользу ТНС/CBD, равно как и улучшение в отношении боли согласно NRS-11 и качества сна (Langford et al., J Neurol. 2013). Кроме того, набилон, синтетический агонист CB₁, структурно родственной ТНС, продемонстрировал эффективность при центральной нейропатической боли, вызванной MS (Turcotte et al., Pain Med. 2015). Исследования экзоканнабиноидов при центральной боли показали их активность, что позволяет предположить, что ингибиторы MAGL также могут быть эффективны в лечении центральной боли. Следовательно, в одном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении центральной боли.

Фибромиалгия

[00137] Фибромиалгия (FM) является распространенным хроническим идиопатическим состоянием, характеризующимся диффузной болью в теле и наличием аллодинии, вызванной давлением. Дулоксетин и прегабалин конкретно предназначены для лечения боли при FM, а трициклические антидепрессанты, такие как amitриптилин, хотя и не предназначены конкретно для лечения FM, являются средствами первой линии. Нет четкого понимания патологического процесса FM и утвержденной доклинической модели. Однако исследования экзоканнабиноидов при FM показали их активность, что позволяет предположить, что ингибиторы MAGL также могут быть эффективны при лечении FM. Измерения боли (например, NRS-11, VAS боли) и опросник о влиянии фибромиалгии (FIQ), с помощью которого измеряют ограничения в некоторых видах деятельности в повседневной жизни, на которые влияет FM, продемонстрировали активность лекарственных средств в клинических испытаниях FM (Burckhardt et al., The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation, J Rheumatol. 1991, 728-33); (Mease et al., The Journal of Rheumatology January 2008, 35 (1) 20-30)). Был проведен опрос пациентов с FM из Испании, которые употребляли и не употребляли марихуану, чтобы определить эффекты марихуаны на ряд симптомов заболевания, таких как боль, скованность, самочувствие, расслабление и сонливость; воспринимаемое облегчение было распространенным при боли, нарушениях сна, скованности, нарушениях настроения и тревожности (Fiz, PLoS One, 2011, 6(4), e18440). В 8-недельном исследовании с участием 40 пациентов по сравнению с плацебо экзоканнабиноид набилон уменьшал боль, измеренную по 10 см VAS, и уменьшил область тревожности FIQ и общий балл FIQ (Skrabek et al., J Pain. 2008). В исследовании с

участием 31 пациента по сравнению с amitriptилином набилон улучшил индекс сна (индекс тяжести бессонницы) и был оценен как не уступающий по показателям боли (согласно опроснику McGill Pain Questionnaire) и FIQ (Ware, Anesth Analg, 2010, 110(2), 604-10). Следовательно, в одном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении фибромиалгии.

Мигрень

[00138] Мигрень является распространенным эпизодическим расстройством головной и лицевой боли. Приступы мигрени можно быстро устранить с помощью NSAID, ацетаминофена, различных триптанов (например, суматриптана) и противорвотных средств, но у некоторых лиц, страдающих мигренью, боль невосприимчива к существующим вариантам лечения. Данные свидетельствуют о том, что эндоканнабиноидные пути могут являться значимыми при мигрени. У пациентов с хронической мигренью и вероятной головной болью при избыточном применении анальгетиков образцы CSF демонстрировали более высокие уровни эндоканнабиноида, пальмитоилэтаноламида, и более низкие уровни анандамида по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы (Sarchielli et al., Neuropsychopharmacology. 2007). Кроме того, ретроспективный обзор карт пациентов, посещающих клинику медицинской марихуаны с первичным диагнозом мигренозных головных болей, выявил снижение частоты мигренозных головных болей после начала терапии марихуаной (Rhyne et al., Pharmacotherapy. 2016), что позволяет предположить, что ингибиторы MAGL также могут быть эффективны при лечении мигрени. Следовательно, в одном варианте осуществления предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении мигрени.

[00139] В дополнительном варианте осуществления, раскрытом в данном документе, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактике хронической мигрени, неотложном лечении мигрени и гемиплегической мигрени.

Нарушения настроения и тревожные расстройства

[00140] Нарушения настроения и тревожные расстройства являются хроническими лишающими трудоспособности состояниями, которые дорого обходятся как пациентам, так и обществу. Что касается нарушений настроения и тревожных расстройств, то в последние годы эндоканнабиноидная система получает все большее внимание. В недавнем исследовании Bedse G et al., Transl Psychiatry. 2018 предполагается, что применение

ингибиторов MAGL может оказывать благоприятный эффект при психопатологических проявлениях, связанных с воздействием стрессовых факторов. Следовательно, в одном варианте осуществления, раскрытом в данном документе, предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушений настроения и тревожных нарушений.

[00141] В дополнительном варианте осуществления, раскрытом в данном документе, предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушений настроения и тревожных нарушений, выбранных из депрессии и GAD.

[00142] В дополнительном варианте осуществления, раскрытом в данном документе, предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении депрессии, выбранной из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, в том числе биполярной депрессии I типа и биполярной депрессии II типа, и депрессии легкой, умеренной или тяжелой степени. В дополнительном варианте осуществления, раскрытом в данном документе, соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении большого депрессивного расстройства.

[00143] В дополнительном варианте осуществления, раскрытом в данном документе, предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении GAD.

Посттравматическое стрессовое расстройство

[00144] Посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD) представляет собой нарушение, связанное с травмой или воздействием стрессовых факторов. У пациентов с PTSD будут наблюдаться симптомы воспоминаний о травме, избегания, чрезмерного возбуждения и негативных мыслей/настроения. В обзорной статье Hill et al., *Neuropsychopharmacology* 2018, предполагается, что лекарственные средства, которые влияют на передачу сигналов эндоканнабиноидов (например, ингибиторы MAGL), могут являться благоприятными при лечении симптомов PTSD. Следовательно, в одном варианте осуществления, раскрытом в данном документе, предусматривается соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении PTSD.

[00145] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы модулирования активности MAGL. Рассматриваемые способы, например, предусматривают приведение указанного фермента в контакт с соединением, описанным в данном документе. Способность соединений, описанных в данном документе, модулировать или ингибировать MAGL оценивается с помощью процедур, известных в данной области техники и/или описанных в данном документе. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания, ассоциированного с экспрессией или активностью MAGL у пациента.

Эпилепсия

10 [00146] В исследовании Sugaya et al., Cell Rep. 2016, предполагается, что 2-AG играет ключевую роль в подавлении судорожных припадков. Следовательно, в другом варианте осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) применяют в лечении эпилепсии/судорожного нарушения.

15 [00147] В одном варианте осуществления соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) применяют в лечении эпилепсии/судорожного нарушения, выбранных из острых повторяющихся приступов, височной эпилепсии, синдрома Драве, синдрома Леннокса-Гасто или синдрома Ангельмана.

Виды комбинированной терапии

20 [00148] Также в данном документе рассматриваются виды комбинированной терапии, например, совместное введение соединения по настоящему изобретению и дополнительного активного средства, в качестве части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия этих терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает без ограничения фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, обусловленное комбинацией терапевтических средств. Введение таких терапевтических средств в комбинации, как правило, проводят в течение определенного периода времени (обычно недель, месяцев или лет, в зависимости от выбранной комбинации). Подразумевается, что комбинированная терапия охватывает введение нескольких терапевтических средств последовательно, то есть когда каждое терапевтическое средство вводят в различное время, а также введение таких терапевтических средств, или по меньшей мере двух терапевтических средств, по сути одновременно.

30 [00149] По сути одновременное введение осуществляют, например, путем введения субъекту одиночного состава или композиции, (например, таблетки или капсулы с установленным соотношением каждого терапевтического средства) или множества

одиночных составов (например, капсул) для каждого из терапевтических средств. Последовательное или по сути одновременное введение каждого терапевтического средства зависит от любого подходящего пути, в том числе без ограничения пероральных путей, внутривенных путей, внутримышечных путей и прямой абсорбции через слизистую оболочку ткани. Терапевтические средства вводят тем же путем или различными путями. Например, первое терапевтическое средство из выбранной комбинации вводят путем внутривенной инъекции, тогда как другие терапевтические средства из комбинации вводят перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства вводят перорально или все терапевтические средства вводят путем внутривенной инъекции.

5 [00150] Комбинированная терапия также охватывает введение терапевтических средств, описанных выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и средствами безмедикаментозной терапии. Если комбинированная терапия дополнительно предусматривает безмедикаментозное лечение, безмедикаментозное лечение проводят в любое подходящее время при условии, что достигается благоприятный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и безмедикаментозного лечения. Например, в подходящих случаях благоприятный эффект достигается, если безмедикаментозное лечение является удаленным во времени от введения терапевтических средств, возможно на дни или даже недели.

15 [00151] Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Будет понятно, что компоненты присутствуют в том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, вводятся одновременно. В качестве альтернативы, активные ингредиенты присутствуют в отдельных фармацевтических носителях, таких как традиционные пероральные лекарственные формы, которые вводят либо одновременно, либо последовательно.

25 [00152] К примеру, например, для рассматриваемого лечения боли раскрытое соединение вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения боли, таким как модулятор опиоидных, каннабиноидных рецепторов (CB₁ или CB₂), ингибитор COX-2, ацетаминофен и/или нестероидное противовоспалительное средство. Дополнительные терапевтические средства, например, для лечения боли, которые вводят совместно, включают морфин, прегабалин, габапентин, кодеин, гидроморфон, гидрокодон, оксиморфон, фентанил, трамадол и леворфанол.

30 [00153] Другие рассматриваемые терапевтические средства для совместного введения включают аспирин, напроксен, ибупрофен, салсалат, дифлунисал, дексипрофен, фенпрофен, кетопрофен, оксапрозин, локсопрофен, индометацин, толметин, сулиндак,

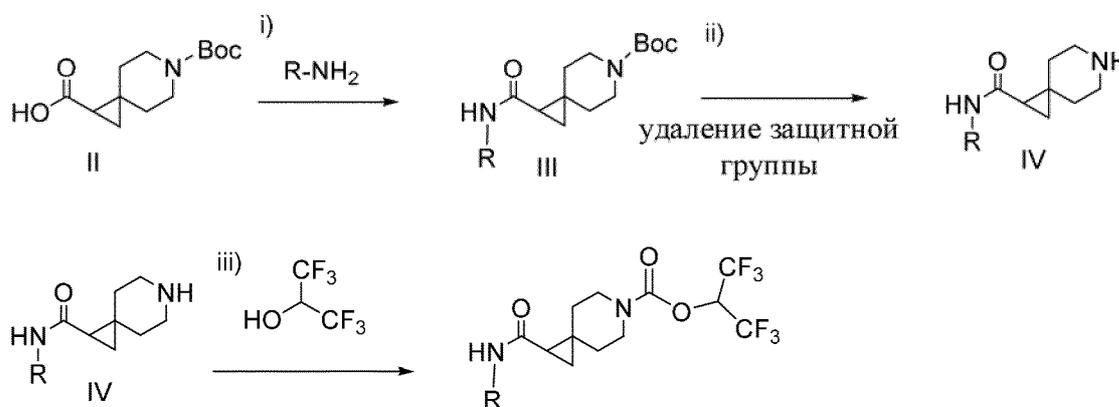
этодолак, кеторолак, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, цецекоксиб, парекоксиб, римонабант и/или эторикоксиб.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

Общий синтез

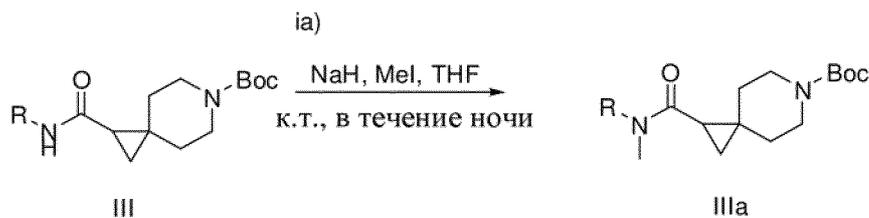
- 5 [00154] Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и (If) или их соли можно получать с помощью способа синтеза. На следующих схемах 1-3 и в примерах 1-34 представлены иллюстрации способов, пригодных для синтеза одного или нескольких соединений, соответствующих формуле (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) и (If). Предусмотренные схемы 1-3 никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

10 Схема 1



- [00155] Как показано на схеме 1, 6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (II) можно вводить в реакцию с первичным амином (R может представлять собой гетероарил или гетероцикл) в присутствии подходящего основания и растворителя (например, DIPEA и THF) с образованием промежуточного соединения типа III. В качестве альтернативы, промежуточное соединение типа II можно подвергать воздействию реагента для кислотного галогенирования до стадии i) с образованием галогенангидрида. После стадии i) образования амида следует удаление защитной группы на стадии ii), выполняемое в подходящей кислоте и растворителе (например, TFA и DCM), с образованием промежуточного соединения типа IV. После стадии удаления защитной группы следует реакция сочетания на стадии iii), включающая реакцию промежуточного соединения типа IV с 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олом, выполняемую в присутствии средства, обеспечивающего сочетание, такого как CDI, в подходящем растворителе (например, MeCN), с образованием соединения по настоящему изобретению.

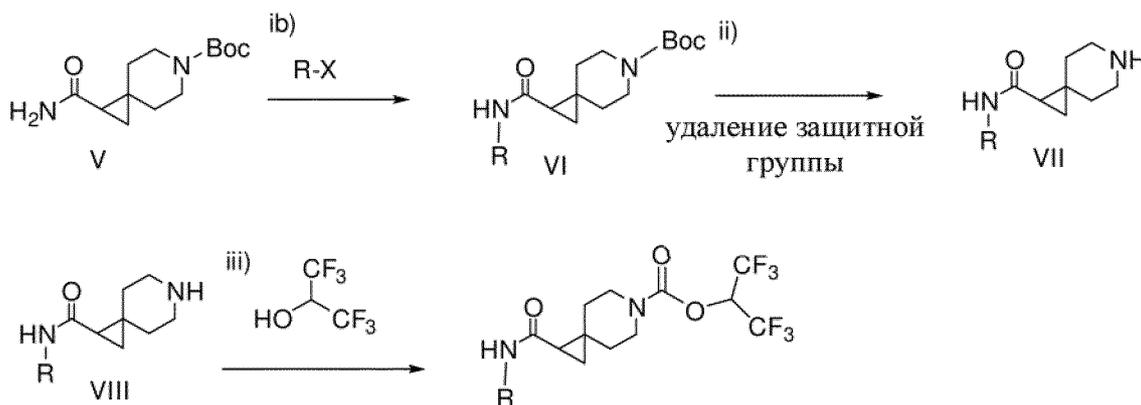
25 Схема 2



[00156] В альтернативном варианте синтеза предусмотрены соединения, в которых амидный линкер представляет собой третичный амин (R может представлять собой гетероарил или гетероцикл). Как видно из схемы 2, промежуточное соединение типа III

5 подвергают алкилированию на стадии ia) с образованием промежуточного соединения типа IIIa. Промежуточное соединение типа IIIa можно последовательно подвергать стадии ii) удаления защитной группы и стадии iii) сочетания в соответствии со схемой 1 с образованием соединения по настоящему изобретению.

Схема 3



10

[00157] Как показано на схеме 3, некоторые соединения по настоящему изобретению могут быть образованы, исходя из коммерчески доступного *трет*-бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата, подвергнутого воздействию арилгалогенида или гетероарилгалогенида (X представляет собой галоген; R представляет собой гетероарил или

15 фенил), с образованием промежуточного соединения типа VI. В остальной части синтеза (стадии ii) и iii)) следуют аналогичной процедуре, как показано на схеме 1.

Список сокращений

[00158] Как используется выше и по всему описанию настоящего изобретения, следует понимать, что следующие сокращения, если не указано иное, имеют следующие значения:

20	ACN или MeCN	ацетонитрил;
	Bn	бензил;
	Boc или Boc	<i>трет</i> -бутилкарбамат;
	CDI	1,1'-карбонилдиимидазол;

	Cy	циклогексил;	
	DCE	дихлорэтан (ClCH ₂ CH ₂ Cl);	
	DCM	дихлорметан (CH ₂ Cl ₂);	
	DIPEA или DIEA	диизопропилэтиламин;	
5	DMAP	4-(<i>N,N</i> -диметиламино)пиридин;	
	DMF	диметилформамид;	
	DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид;	
	DMSO	диметилсульфоксид;	
	экв.	эквивалент(-ы);	
10	Et	этил;	
	EtOH	этанол;	
	EtOAc	этилацетат;	
	HATU	3-оксид-гексафторфосфат	1-
15		[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиния	
	HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография;	
	LAH	алюмогидрид лития;	
	Me	метил;	
	MeOH	метанол;	
20	MS	масс-спектрометрия;	
	NMM	<i>N</i> -метилморфолин;	
	ЯМР	ядерный магнитный резонанс;	
	PMB	<i>para</i> -метоксибензил;	
	TEA	триэтиламин;	
25	TFA	трифторуксусная кислота;	
	THF	тетрагидрофуран;	
	TLC	тонкослойная хроматография.	

I. Химический синтез

[00159] Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в таком виде, в котором их получали от коммерческих поставщиков. Безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду использовали для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Значения выхода не были оптимизированы. Время реакции является приблизительным и не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное.

Спектры указаны в ppm (δ) и константы взаимодействия (J) приведены в герцах. Для протонных спектров в качестве контрольного пика использовали пик растворителя.

Аналитические способы

Способы LC-MS

5 [00160] Аналитическая система LC-MS оснащена Shimadzu LCMS-2020, детектором PDA (работающим при 254 нм), детектором ELSD и источником ESI, работающим в режиме положительно заряженных ионов. Условия LC.

[00161] Способ А. Колонка представляет собой Kinetex EVO C18, 50 * 3,0 мм, 2,6 мкм, работающую при 40°C с 1,2 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 5 мМ NH₄HCO₃ (А) и ACN (В). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на
10 основании УФ-следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 10% В;
 2,00 мин 95% В;
 2,70 мин 95% В;
15 2,75 мин 10% В.

Общее время прогона: 3,00 мин.

[00162] Способ В. Колонка представляет собой Kinetex EVO C18, 50 * 3,0 мм, 2,6 мкм, работающую при 40°C с 1,2 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 5 мМ NH₄HCO₃ (А) и ACN (В). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на
20 основании УФ-следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 10% В;
 3,20 мин 60% В;
 4,00 мин 95% В;
 4,80 мин 95% В;
25 4,90 мин 10% В.

Общее время прогона: 5,00 мин.

[00163] Способ С. Колонка представляет собой Express C18, 50 * 3,0 мм, работающую при 40°C с 1,5 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 0,05% TFA (А) и ACN + 0.05% TFA (В). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-
30 следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 20% В;
 3,50 мин 50% В;
 4,30 мин 95% В;
 4,00 мин 95% В;

5,10 мин 5% В.

Общее время прогона: 5,30 мин.

5 [00164] Способ D. Колонка представляет собой HALO C18, 30 * 3,0 мм, 2 мкм, работающую при 40°C с 1,5 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 0,05% TFA (A) и ACN + 0,05% TFA (B). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при 200 нм.

Градиент: 0,01 мин 5% В;
1,20 мин 100% В;
1,80 мин 100% В;
10 1,82 мин 5% В.

Общее время прогона: 2,0 мин.

15 [00165] Способ E. Колонка представляет собой Poroshell HPH-C18, 50 * 3,0 мм, 2,7 мкм, работающую при 40°C с 1,2 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 6,5 мМ NH₄HCO₃ + аммиак (pH = 10) (A) и ACN (B). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 10% В;
2,00 мин 95% В;
2,70 мин 95% В;
2,75 мин 10% В.

20 Общее время прогона: 3,00 мин.

[00166] Способ F. Колонка представляет собой Express C18, 50 * 3,0 мм, работающую при 40°C с 1,5 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 0,05% TFA (A) и ACN + 0,05% TFA (B). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при 254 нм.

25 Градиент: 0,01 мин 5% В;
2,00 мин 95% В;
2,70 мин 95% В;
2,80 мин 5% В.

Общее время прогона: 3,0 мин.

30 [00167] Способ G. Колонка представляет собой Kinetex EVO C18, 50 * 3,0 мм, 2,6 мкм, работающую при 40°C с 1,2 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 5 мМ NH₄HCO₃ (A) и ACN (B). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 30% В;

3,20 мин 70% В;

4,00 мин 95% В;

4,80 мин 95% В;

4,90 мин 10% В.

5 Общее время прогона: 5,00 мин.

[00168] Способ Н. Колонка представляет собой Poroshell HPH-C18 50 * 3,0 мм, 2,7 мкм, работающую при 40°C с 1,2 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 5 мМ NH₄HCO₃ (А) и ацетонитрила (В). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при 254 нм.

10 Градиент: 0,01 мин 10% В;

3,20 мин 60% В;

4,00 мин 95% В;

4,80 мин 95% В;

4,90 мин 10% В.

15 Общее время прогона: 5,00 мин.

[00169] Способ I. Колонка представляет собой CORTECS C18, 50 * 2,1 мм, 2,7 мкм, работающую при 40°C с 1,5 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 0,05% трифторуксусной кислоты (А) и ацетонитрила + 0,05% трифторуксусной кислоты (В). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при

20 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 5% В;

2,00 мин 100% В;

2,80 мин 100% В;

2,90 мин 5% В.

25 Общее время прогона: 3,00 мин.

[00170] Способ J. Колонка представляет собой CORTECS C18, 50 * 2,1 мм, 2,7 мкм, работающую при 40°C с 1,0 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 0,05% трифторуксусной кислоты (А) и ацетонитрила + 0,05% трифторуксусной кислоты (В). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при

30 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 5% В;

3,20 мин 60% В;

4,10 мин 95% В;

5,00 мин 95% В;

5,10 мин 5% В.

Общее время прогона: 5,30 мин.

5 [00171] Способ К. Колонка представляет собой Express C18, 50 * 3,0 мм, работающую при 40°C с 1,5 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 0,05% TFA (А) и ACN + 0.05% TFA (В). Значения времени удерживания (t_r) выражают в минутах на основании УФ-следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 30% В;

3,50 мин 60% В;

4,30 мин 95% В;

10 4,00 мин 95% В;

5,10 мин 5% В.

Общее время прогона: 5,30 мин.

15 [00172] Способ L. Колонка представляет собой Kinetex EVO C18, 50 * 3,0 мм, 2,6 мкм, работающую при 40°C с 1,2 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 5 мМ NH₄HCO₃ (А) и ACN (В). Значения времени удерживания (t_r) выражают в минутах на основании УФ-следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 30% В;

3,20 мин 50% В;

4,00 мин 95% В;

20 4,80 мин 95% В;

4,90 мин 10% В.

Общее время прогона: 5,00 мин.

25 [00173] Способ M. Колонка представляет собой Poroshell HPH-C18, 50 * 3,0 мм, 2,7 мкм, работающую при 40°C с 1,2 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 6,5 мМ NH₄HCO₃ + аммиак (рН = 10) (А) и ACN (В). Значения времени удерживания (t_r) выражают в минутах на основании УФ-следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 10% В;

3,00 мин 60% В;

4,00 мин 95% В;

30 4,70 мин 95% В;

4,90 мин 10% В.

Общее время прогона: 5,00 мин.

[00174] Способ N. Колонка представляет собой Kinelex ХВ-C18, 50 * 3,0 мм, 2,6 мкм, работающую при 45°C с 1,5 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 0,05% TFA

(A) и ACN + 0,05% TFA (B). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 5% B;
3,00 мин 50% B;
5 4,00 мин 100% B;
4,60 мин 100% B;
4,70 мин 5% B.

Общее время прогона: 5,20 мин.

[00175] Способ Q. Колонка представляет собой HALO C18, 30 * 3,0 мм, 2 мкм, работающую при 40°C с 1,5 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 0,05% TFA (A) и ACN + 0,05% TFA (B). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при 200 нм.

Градиент: 2,20 мин 100% B;
2,70 мин 100% B;
15 2,72 мин 5% B.

Общее время прогона: 3,0 мин.

[00176] Способ P. Колонка представляет собой Express C18, 50 мм, работающую при 40°C с 1,5 мл/мин бинарного градиента, состоящего из воды + 0.05% TFA (A) и ACN + 0.05% TFA (B). Значения времени удерживания (t_R) выражают в минутах на основании УФ-следа при 254 нм.

Градиент: 0,01 мин 2% B;
2,00 мин 100% B;
2,70 мин 100% B;
2,75 мин 2% B.

25 Общее время прогона: 3,0 мин.

Способ с применением ^1H -ЯМР

[00177] Спектры ^1H -ЯМР регистрировали при 300 или 400 МГц на Bruker Avance HD. Значения химического сдвига выражены в значениях ppm относительно тетраметилсилана. Для обозначения множественности сигналов ЯМР применяют следующие аббревиатуры или их комбинации: br = широкий, d = дублет, dd = дублет дублетов, dt – дублет триплетов, hept = гептет, m = мультиплет, q = квартет, quint = квинтет, s = синглет, t = триплет, td = триплет дублетов.

Пример 1: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

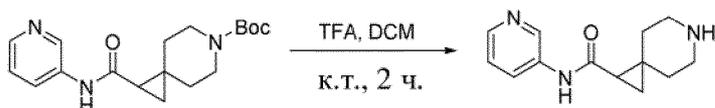


Стадия 1: синтез *tert*-бутил-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



- 5 [00178] Во флакон загружали 6-(*tert*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (255 мг) (Nantong MYBio-pharm. Co., Ltd.), DMF (10 мг) и DCM (10 мл). По каплям при 0°C добавляли оксалилхлорид (189 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 0°C и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-1-(хлоркарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. В другой
- 10 флакон загружали пиридин-3-амин (94,0 мг), THF (5 мл) и DIPEA (258 мг). По каплям при 0°C добавляли *tert*-бутил-1-(хлоркарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат в THF (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили путем добавления воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 10 мл),
- 15 высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем с помощью смеси EtOAc/петролейный эфир (2/1) с получением *tert*-бутил-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (160 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 332 [M+H]⁺.

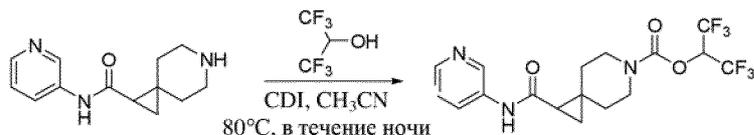
20 **Стадия 2: синтез N-(пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамиды**



- [00179] Во флакон загружали *tert*-бутил-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (160 мг), DCM (5 мл) и TFA (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при
- 25 пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде (10 мл). Значение pH

раствора доводили до 8 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (112 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 232 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата

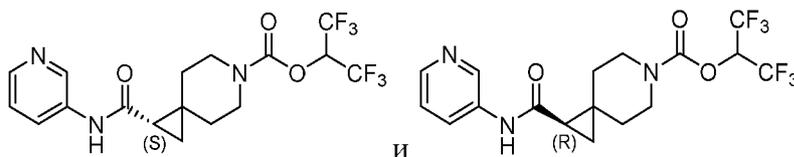


[00180] Во флакон загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (489 мг), ACN (5 мл), 1,1'-карбонилдидиимдазол (94,0 мг) и N-(пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (112 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили путем добавления воды (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с помощью следующих градиентных условий: 40% ACN/60% фазы А, повышение до 70% ACN за 7 мин, затем до 100% ACN за 0,1 мин, удерживание при 100% ACN в течение 1,9 мин, затем снижение до 40% ACN за 0,1 мин и удерживание при 40% в течение 1,9 мин на хроматографе Waters 2767-5. Колонка: X-bridge Prep C18, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: водный NH₄HCO₃ (0,05%); фаза В: ACN; детектор: УФ при 220 и 254 нм. С помощью очистки получали

32,7 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,57 (br, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,30 - 7,29 (m, 1H), 5,86 - 5,69 (m, 1H), 3,72 - 3,49 (m, 4H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,46 - 1,39 (m, 2H), 1,03 - 0,95 (m, 1H). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 426 [M+H]⁺.

Пример 2: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат и

пример 3: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



[00181] Рацемическую смесь, полученную в примере 1 (32,7 мг), разделяли на два энантиомера с помощью препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IG, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (0,1% DEA)--HPLC, подвижная фаза В: EtOH--HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% В до 5% В за 17 мин; УФ 220/254 нм) с получением приведенного ниже соединения.

[00182] **Пример 2:** 9,0 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,79 (br, 1H), 8,49 (br, 1H), 8,24 (br, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,33 (br, 1H), 5,77 (br, 1H), 3,73 - 3,63 (m, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 3H), 1,96 (br, 2H), 1,87 - 1,59 (m, 2H), 1,48 (br, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,04 (s, 1H). *t_R* = 11,695 мин. LCMS (Способ А) (ESI, *масса/заряд*): 426 [M+H]⁺.

И соответствующего приведенного ниже энантиомера.

[00183] **Пример 3:** 9,8 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,72 (br, 1H), 8,35 (br, 1H), 8,22 (br, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,32 (br, 1H), 5,87 (br, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,73 - 3,41 (m, 3H), 1,87 (br, 2H), 1,63 - 1,59 (m, 2H), 1,48 (br, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,04 (s, 1H). *t_R* = 14,452 мин. LCMS (Способ В) (ESI, *масса/заряд*): 426 [M+H]⁺.

Определение абсолютных конфигураций примера 2 и примера 3

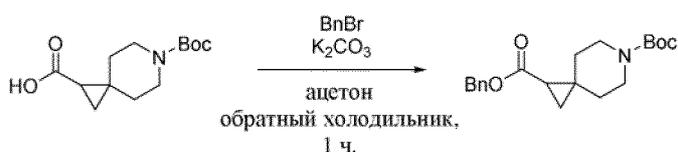
[00184] Абсолютную конфигурацию примера 3 определяли с применением колебательного кругового дихроизма (VCD) (Appl. Spectrosc. 65 (7), 699 (2011)). Спектр получали с помощью ChiralIR с DualPEM VCD-спектрометром и сравнивали с расчетными значениями (методика и база установлены для расчетов DFT = B3LYP / 6311Gdp с CPCM (хлороформ)). Анализ спектра VCD примера 3 относительно рассчитанного спектра VCD для (R)-энантиомера позволяет установить, что пример 3 находится в виде (R)-энантиомера, и, следовательно, пример 2 находится в виде (S)-энантиомера. Эти образцы анализировали с помощью хиральной HPLC при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 3,0 * 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: IPA (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: от 10% до 50% за 2,0 мин, удержание в течение 1,0 мин при 50%; обнаружение: при 220 нм.

[00185] Пример 2: первый элюированный энантиомер (*t_R* = 0,944 мин).

[00186] Пример 3: второй элюированный энантиомер (*t_R* = 1,154 мин).

Получение промежуточных соединений с известной абсолютной конфигурацией.**Синтез**

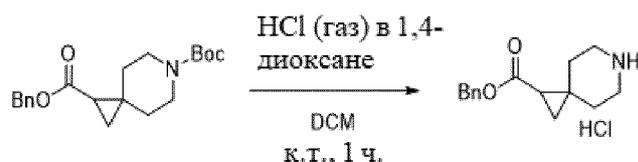
[00187] Принимая во внимание данную информацию, промежуточное соединение 2А и промежуточное соединение 3А, являющиеся составными элементами, преобразовали в пример 2 и пример 3, как описано ниже. Затем определили абсолютные конфигурации энантимеров с помощью сравнения последовательности элюирования с известными выше примерами 2 и 3. Детали синтеза примера 2 и примера 3 с известными абсолютными конфигурациями изложены ниже.

Стадия 1: синтез 1-бензил-6-(*tert*-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата

10

[00188] В колбу, продуемую и выдержанную в инертной атмосфере азота, добавляли раствор 6-(*tert*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (240 г) в ацетоне (5 л). Добавляли бензилбромид (170,6 г) и K_2CO_3 (259,8 г). Полученный раствор нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 2-3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 297 г неочищенного 1-бензил-6-(*tert*-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата.

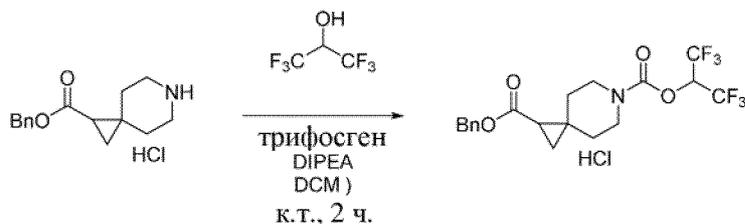
15

Стадия 2: синтез гидрохлорида бензил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата

[00189] В колбу, продуемую и выдержанную в инертной атмосфере азота, добавляли раствор неочищенного 1-бензил-6-(*tert*-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (297 г) в DCM (1,5 л). HCl (газ) в 1,4-диоксане (4 М, 1,5 л) добавляли по каплям. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт суспендировали в Et_2O (10 об) с получением 198,3 г бензил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата.

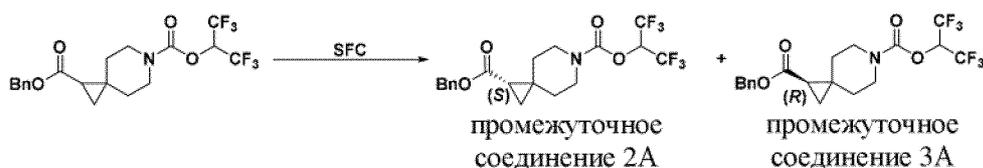
25

Стадия 3: синтез 1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата



[00190] В колбу, продутую и выдержанную в инертной атмосфере азота, добавляли раствор 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (393 г) в DCM (2 л). Смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли трифосген (106,9 г). Затем по каплям при 0-10°C добавляли DIPEA (550 г). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при данной температуре. Затем по каплям при 0°C добавляли раствор гидрохлорида бензил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата (198 г) в DCM (2 л). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем выливания в воду (6 л), затем экстрагировали с помощью DCM (2 x 2 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 3 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем с помощью смеси EtOAc/петролейный эфир (1/30) с получением 265 г 1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата.

Стадия 4: выделение (S)-1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (промежуточное соединение 2A) и (R)-1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (промежуточное соединение 3A)



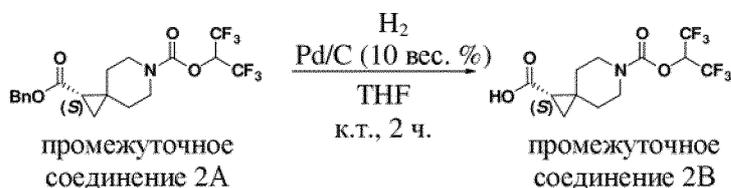
[00191] Рацемическую смесь 1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (265 г), полученную на стадии 3, разделяли с помощью препаративной SFC-HPLC (колонка: CHIRALPAK IG-3, 3,0 * 50 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: 2% В; 220 нм) с получением приведенных ниже веществ, абсолютные конфигурации которых определяли после получения конечных продуктов (пример 2 и пример 3) и сравнения последовательности элюирования на хиральной колонке:

[00192] **промежуточное соединение 2A**; 110 г (S)-1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата; ¹H ЯМР (300 МГц,

Хлороформ-d) δ 7,46 – 7,28 (m, 5H), 5,75 (p, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,57 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 1,86 – 1,61 (m, 3H), 1,56 – 1,36 (m, 2H), 1,27 – 1,19 (m, 1H), 0,99 (dd, $J = 8,2, 4,7$ Гц, 1H). $t_R = 1,572$ мин. LCMS (Способ O) (ESI, масса/заряд): 440 $[M+H]^+$ и

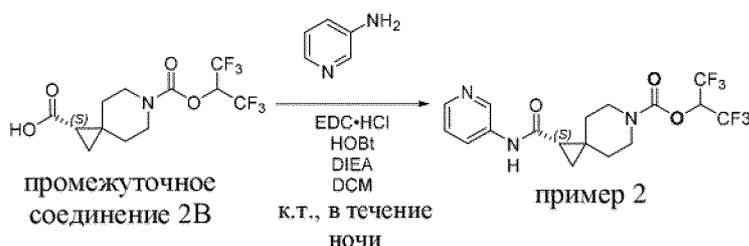
[00193] промежуточное соединение 3А; 100 г 1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-(R)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата. 1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,36 (d, $J = 2,6$ Гц, 5H), 5,75 (p, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,13 (d, $J = 1,4$ Гц, 2H), 3,71 – 3,40 (m, 3H), 3,39 – 3,13 (m, 1H), 1,71 (ddd, $J = 29,4, 9,4, 5,2$ Гц, 3H), 1,57 – 1,36 (m, 2H), 1,23 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 0,99 (dd, $J = 8,1, 4,7$ Гц, 1H). $t_R = 1,572$ мин. LCMS (Способ O) (ESI, масса/заряд): 440 $[M+H]^+$.

Стадия 5-1: синтез (S)-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 2В)



[00194] Раствор 1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-(S)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (110 г) в THF (2 л) добавляли в колбу. В смесь добавляли влажный Pd/C (22 г, 10 вес. %, 50% H₂O). Полученную смесь продували, и атмосферу трижды заменяли на H₂, и затем перемешивали в атмосфере H₂ в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью THF (2 x 500 мл). Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт испаряли совместно с толуолом (2 x 1 л) с получением 90 г неочищенной (S)-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты. 0,2 г неочищенного продукта очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, что позволило установить чистые характеристические данные. 1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 5,78 (h, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3,79 – 3,40 (m, 4H), 1,85 (q, $J = 6,1$ Гц, 2H), 1,65 (dd, $J = 8,0, 5,4$ Гц, 1H), 1,54 (dq, $J = 10,9, 5,8, 5,0$ Гц, 2H), 1,28 (t, $J = 5,1$ Гц, 1H), 1,09 (dd, $J = 8,1, 4,8$ Гц, 1H). $t_R = 1,441$ мин. LCMS (Способ O) (ESI, масса/заряд): 350 $[M+H]^+$.

Стадия 6-1: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (пример 2)



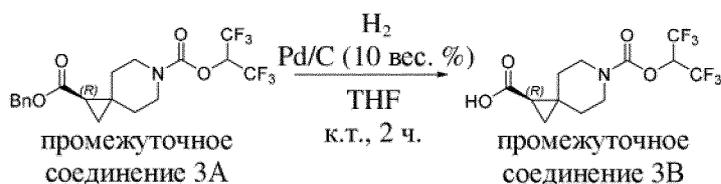
[00195] В реакционный флакон помещали раствор неочищенной (S)-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (50 мг) в DCM (1 мл). Добавляли EDC·HCl (30 мг) и HOBT (39 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли пиридин-3-амин (18 мг) и DIEA (37 мг).

5 Конечную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (1 x 5 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (35 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,59 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 41,0, 6,5 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 4,7 Гц, 1H), 5,76 (dd, *J* = 11,6, 6,0 Гц, 1H), 3,79 – 3,35 (m, 4H), 1,85 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,58 (dd, *J* = 8,0, 5,3 Гц, 2H), 1,51 – 1,35 (m, 2H), 1,02 (dd, *J* = 8,1, 4,7 Гц, 1H). *t_R* = 1,255 мин. LCMS (Способ О) (ESI, масса/заряд): 426 [M+H]⁺.

CHIRALPAK IC, 3,0 * 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: IPA (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: от 10% до 50% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 50%; обнаружение: 220 нм; *t_R* = 1,928 мин.

[00196] Определяли, что абсолютная конфигурация промежуточного соединения 2В находится в виде (S)-энантиомера после преобразования промежуточного соединения 2В в пример 2 и сравнения последовательности элюирования примера 2 (проведенного в стадии 6-1) с примером 3 (проведенного в стадии 6-2) с помощью хиральной хроматографии.

Стадия 5-2: синтез (R)-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3В)

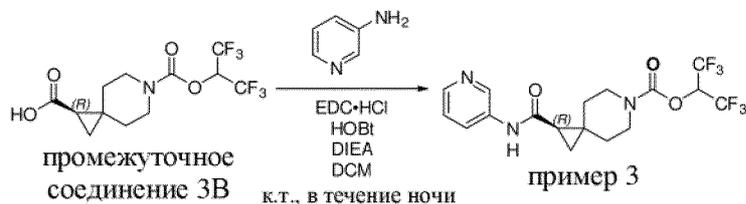


[00197] В колбу помещали раствор 1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-(R)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (1,9 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) в THF (40 мл). В смесь добавляли влажный Pd/C (0,38 г, 10 вес. %, 50% H₂O). Полученную смесь продували, и атмосферу трижды заменяли на H₂, и перемешивали в атмосфере H₂ в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью THF (2 x 50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом с получением

30 1,5 г неочищенной (R)-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-

азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты, которую применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6-2: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (пример 3)



5

[00198] В реакционный флакон помещали раствор неочищенной (R)-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (50 мг) в DCM (1 мл). Добавляли EDC·HCl (30 мг) и HOBT (39 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли пиридин-3-амин (18 мг) и DIEA (37 мг).

10

Конечную реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (1 x 5 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением

15

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (50 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,59 (t, *J* = 3,2 Гц, 1H), 8,33 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 5,76 (h, *J* = 6,1 Гц, 1H), 3,74 – 3,35 (m, 4H), 1,86 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,59 (dd, *J* = 8,0, 5,2 Гц, 2H), 1,37 (t, *J* = 5,0 Гц, 2H), 1,00 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Гц, 1H). *t_R* = 1,266 мин. LCMS (ESI, масса/заряд): 426 [M+H]⁺.

20

[00199] CHIRALPAK IC, 3,0 * 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: IPA (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: от 10% до 50% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 50%; обнаружение: 220 нм; *t_R* = 2,030 мин.

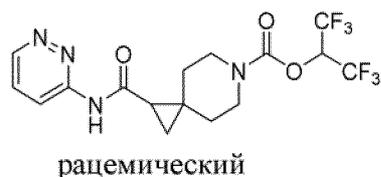
25

[00200] Определяли, что абсолютная конфигурация промежуточного соединения 3В находится в виде (R)-энантиомера после сравнения последовательности элюирования примера 2 (проведенного в стадии 6-1) с примером 3 (проведенного в стадии 6-2) с помощью хиральной хроматографии.

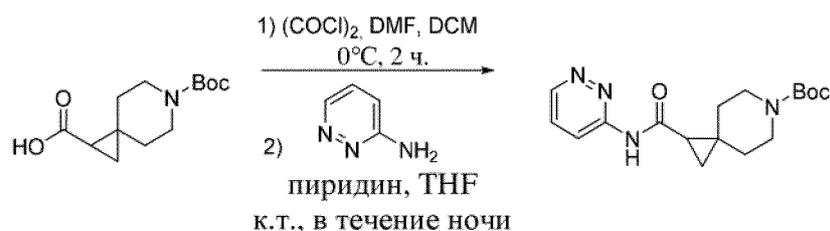
[00201] Промежуточные соединения 2В и 3В с известными абсолютными конфигурациями применяли в синтезе примеров 5, 6, 8 и 9, как указано ниже.

30

Пример 4: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



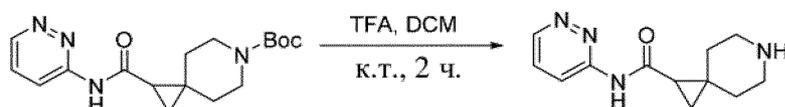
Стадия 1: синтез *трет*-бутил-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



5 [00202] *трет*-Бутил-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали с помощью 6-[(*трет*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (600 мг), DMF (17,4 мг), оксалилхлорида (386 мг), пиридазин-3-амин (245 мг) и *трет*-бутил-1-(хлоркарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата, как в примере 1, стадии 1, с получением указанного в заголовке соединения (360 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 333 [M+H]⁺.

10

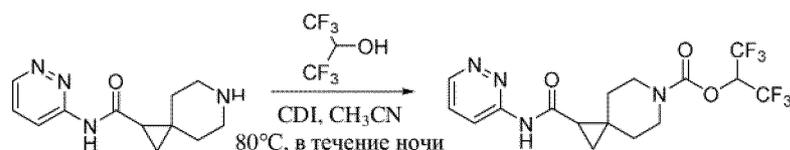
Стадия 2: синтез N-(пиридазин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид



[00203] N-(Пиридазин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид получали с помощью *трет*-бутил-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (180 мг) и TFA (5 мл), как описано в примере 1, стадии 2, с получением указанного в заголовке соединения (125 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 233 [M+H]⁺.

15

Стадия 3: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-[(пиридазин-3-ил)карбамоил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата

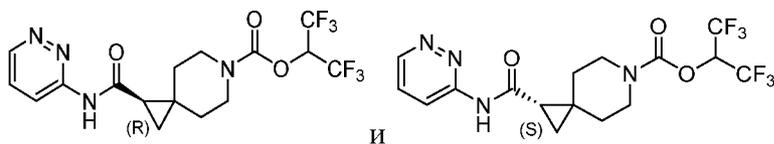


20 [00204] 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-[(пиридазин-3-ил)карбамоил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали с помощью N-(пиридазин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (125 мг), 1,1'-карбонилдиимидазола (105 мг) и

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (904 мг), как описано в примере 1, стадии 3, с получением указанного в заголовке соединения (33,0 мг).

Пример 5: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат и

5 **пример 6:** 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



[00205] Рацемическую смесь, полученную в примере 4 (33,0 мг), разделяли на два энантиомера с помощью препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IC, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех--HPLC, подвижная фаза В: EtOH--HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В за 7 мин; УФ 220/254 нм) с получением

10 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех--HPLC, подвижная фаза В: EtOH--HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В за 7 мин; УФ 220/254 нм) с получением

[00206] **примера 5:** 15,3 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 12,2 - 12,0 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (br, 1H), 7,66 (br, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 3H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,49 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,44 (s, 1H), 1,17 - 1,14 (m, 1H). *t_R* = 5,118 мин. LCMS (Способ С) (ESI, *масса/заряд*): 427 [M+H]⁺. CHIRALPAK AD, 3,0 * 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: от 10% до 50% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 50%; обнаружение: 220 нм; *t_R* = 0,814 мин.

15 3H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,49 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,44 (s, 1H), 1,17 - 1,14 (m, 1H). *t_R* = 5,118 мин. LCMS (Способ С) (ESI, *масса/заряд*): 427 [M+H]⁺.

CHIRALPAK AD, 3,0 * 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: от 10% до 50% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 50%; обнаружение: 220 нм; *t_R* = 0,814 мин.

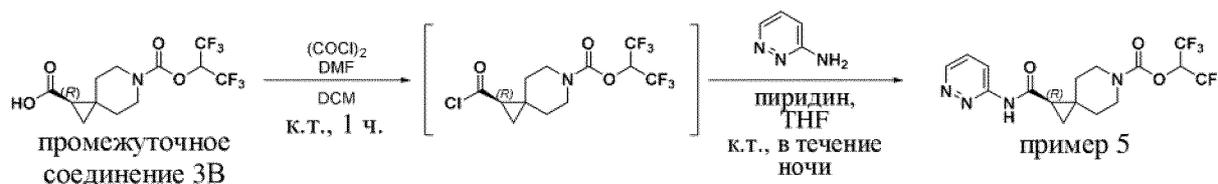
20 И соответствующего энантиомера

[00207] **пример 6:** 10,1 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 11,2 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (br, 1H), 7,66 (br, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 3H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,49 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,44 (s, 1H), 1,17 - 1,14 (m, 1H). *t_R* = 6,025 мин. LCMS (Способ С) (ESI, *масса/заряд*): 427 [M+H]⁺. CHIRALPAK AD, 3,0 * 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: от 10% до 50% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 50%; обнаружение: 220 нм; *t_R* = 1,080 мин.

25 1,17 - 1,14 (m, 1H). *t_R* = 6,025 мин. LCMS (Способ С) (ESI, *масса/заряд*): 427 [M+H]⁺.

CHIRALPAK AD, 3,0 * 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: от 10% до 50% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 50%; обнаружение: 220 нм; *t_R* = 1,080 мин.

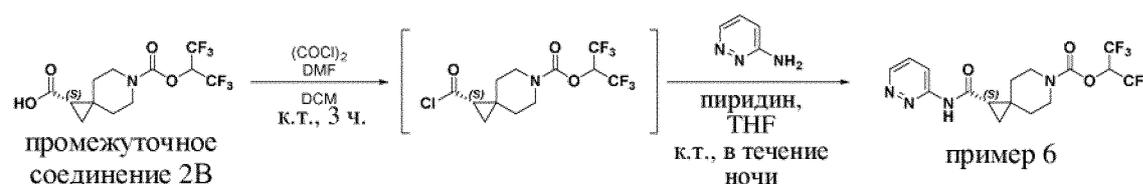
Синтез примера 5 с помощью известного промежуточного соединения 3В



[00208] В колбу добавляли (R)-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 3В) (200 мг), DMF (5 мг) и THF (10 мл). По каплям добавляли (COCl)₂ (100 мг) с перемешиванием при 0°C в течение 60 мин. Затем растворитель удаляли и добавляли THF (2 мл). Полученный раствор добавляли по каплям в раствор пиридина (90 мг) в THF (2 мл) и пиридазин-3-амина (66 мг). Раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем добавления воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом и суспендировали с помощью смеси гексан/EA (10/1, 10 об) с получением 62 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. LCMS (ESI, масса/заряд): 427 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,81 (s, 1H), 8,86 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,86 – 5,61 (m, 1H), 3,76 – 3,27 (m, 4H), 2,28 (dd, J = 7,9, 5,4 Гц, 1H), 1,86 (q, J = 6,4 Гц, 4H), 1,41 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 1,10 (dd, J = 7,9, 4,6 Гц, 1H). t_R=1,439 мин. LCMS (Способ O) (ESI, масса/заряд): 427 [M+H]⁺. CHIRALPAK AD, 3,0 * 100 мм, 3 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: от 10% до 50% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 50%; обнаружение: 220 нм; t_R = 0,805 мин.

[00209] Следует отметить, что время удерживания полученного в данном документе продукта с промежуточным соединением 3В совпадает с временем удерживания примера 5, полученного выше, в этом случае рацемический продукт разделяли на его энантиомеры с помощью SFC, тем самым подтверждая заданную абсолютную конфигурацию, заданную для примера 5 в получении выше.

25 Синтез примера 6 с помощью известного промежуточного соединения 2В



[00210] В колбу, продуваемую и выдержанную в инертной атмосфере азота, добавляли (S)-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую

кислоту (промежуточное соединение 2B) (38,5 г), DCM (800 мл) и DMF (0,40 г). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли (COCl)₂ (11,5 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного хлорангидрида для дальнейшего применения. В

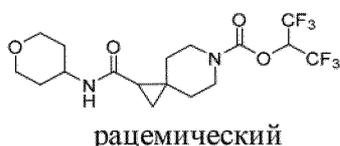
5 другую колбу, продутую и выдержанную в инертной атмосфере азота, добавляли пиридазин-3-амин (12,6 г), пиридин (17,4 г) и THF (800 мл). Раствор ранее полученного хлорангидрида в THF (500 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью 3 л ледяной воды и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 1 л). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (1 x 1 л) и солевого раствора (1 x 1 л), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной

10 хроматографии с силикагелем с помощью смеси EtOAc/петролейный эфир (1/10) с получением 34,3 г продукта. Продукт суспендировали с *n*-гексаном (20 об) и фильтровали с получением 26,7 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. Продукт выделяли путем суспендирования с *n*-гептаном (10 об) с получением 24,13 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-[(пиридазин-3-ил)карбамоил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (пример 6). ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,82 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 8,61 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H),

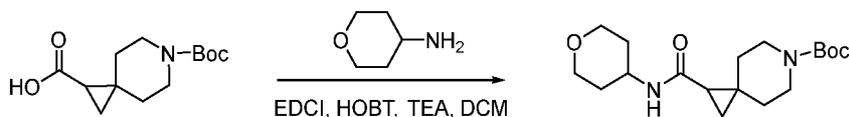
20 5,90 – 5,62 (m, 1H), 3,73 – 3,27 (m, 4H), 2,26 (dd, *J* = 8,0, 5,4 Гц, 1H), 1,95 – 1,72 (m, 4H), 1,41 (t, *J* = 5,0 Гц, 1H), 1,11 (dd, *J* = 7,9, 4,6 Гц, 1H). *t*_R = 1,443 мин. LCMS (Способ O) (ESI, масса/заряд): 427 [M+H]⁺. CHIRALPAK AD, 3,0 * 100 мм, 3 мм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: MeOH (0,1% DEA); скорость потока: 2 мл/мин; градиент: от 10% до 50% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 50%; обнаружение: 220 нм; *t*_R = 1,032 мин.

25 [00211] Следует отметить, что время удерживания полученного в данном документе продукта с промежуточным соединением 2B совпадает с временем удерживания примера 6, полученного выше, в этом случае рацемический продукт разделяли на его энантиомеры с помощью SFC, тем самым подтверждая заданную абсолютную конфигурацию, заданную для примера 6 в получении выше.

30 **Пример 7:** 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



Стадия 1: синтез *трет*-бутил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



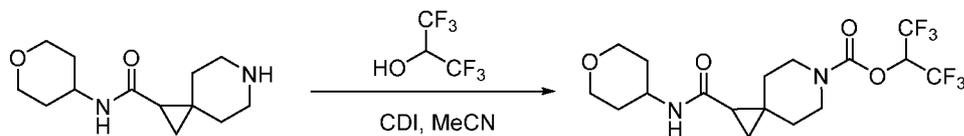
[00212] В колбу загружали 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (300 мг), EDCI (294 мг), HOBT (238 мг), TEA (356 мг), тетрагидро-2H-пиран-4-амин (154 мг) и DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили водой (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 * 15 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = 20:1) с получением *трет*-бутил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (352 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 339 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид



[00213] N-(Тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид получали с помощью *трет*-бутил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (352 мг), TFA (1,5 мл) и DCM (3 мл), как описано в примере 1, стадии 2 с получением 500 мг (неочищенного) указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI, *масса/заряд*): 239[M+H]⁺.

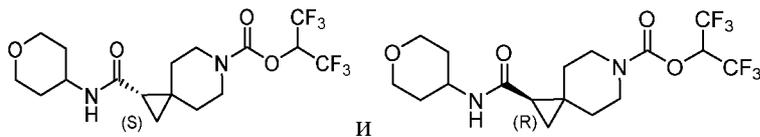
Стадия 3: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00214] 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (480 мг), CDI (392 мг) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (3389 мг), как описано в примере 1, стадии 3 с получением неочищенного продукта (377 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (88 мг).

Пример 8: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат и

пример 9: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



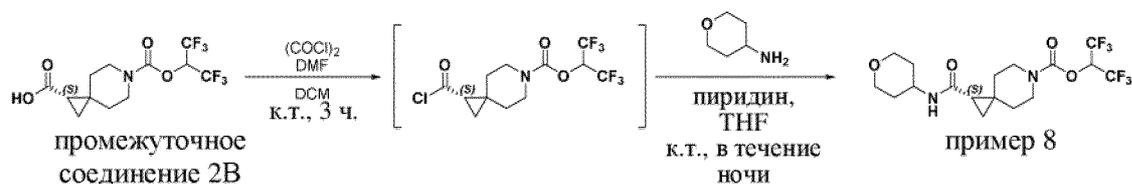
[00215] Рацемическую смесь, полученную в примере 7 (88 мг), разделяли на два энантиомера с помощью препаративной SFC-HPLC (колонка: CHIRAL ART Amylose-C NEO, 3 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: EtOH (0,5% 2 М NH₃-MeOH)--HPLC; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: 15% В; температура колонки: 35°C; обратное давление: 100 бар; УФ 220 нм) с получением приведенного ниже соединения.

[00216] **Пример 8:** 13 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,78 (dq, *J* = 12,0, 6,1 Гц, 1H), 5,52 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,09 – 3,93 (m, 3H), 3,72 – 3,40 (m, 6H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,81 (dd, *J* = 10,9, 5,4 Гц, 2H), 1,56 – 1,50 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 2H), 1,34 (dd, *J* = 8,0, 5,3 Гц, 1H), 1,27 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 0,88 (dd, *J* = 8,0, 4,5 Гц, 1H). *t_R* = 4,32 мин. LCMS (Способ D) (ESI, *масса/заряд*): 433 [M+H]⁺. (S,S) Whelk-01, 4,6 * 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: IPA (0,1% DEA); скорость потока: 4 мл/мин; градиент: от 5% до 20% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 20%; обнаружение: 220 нм; *t_R* = 1,568 мин.

И соответствующего приведенного ниже энантиомера.

[00217] **Пример 9:** 15,4 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,78 (m, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,51 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,21 – 3,87 (m, 3H), 3,87 – 3,03 (m, 6H), 1,93 (ddd, *J* = 12,9, 4,4, 2,2 Гц, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 2H), 1,55 – 1,48 (m, 2H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 1,34 (dd, *J* = 8,0, 5,3 Гц, 1H), 1,27 (d, *J* = 4,6 Гц, 1H), 0,88 (dd, *J* = 8,0, 4,5 Гц, 1H). *t_R* = 4,99 мин. LCMS (Способ А) (ESI, *масса/заряд*): 433 [M+H]⁺. (S,S) Whelk-01, 4,6 * 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: IPA (0,1% DEA); скорость потока: 4 мл/мин; градиент: от 5% до 20% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 20%; обнаружение: 220 нм; *t_R* = 1,425 мин.

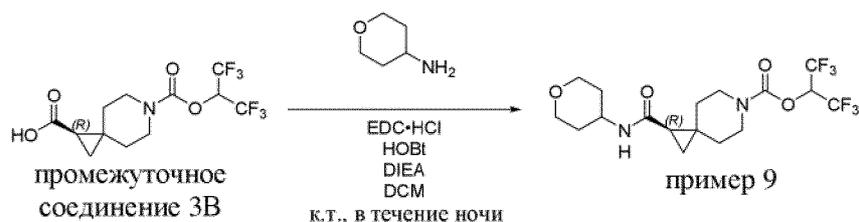
Синтез примера 8 с помощью известного промежуточного соединения 2В



[00218] В колбу, продутую и выдержанную в инертной атмосфере азота, добавляли (S)-6-[[1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил]окси]карбонил]-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 2B) (21,0 г), DCM (400 мл) и DMF (0,22 г). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли (COCl)₂ (11,5 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного хлорангирида для последующего применения. В другую колбу, продутую и выдержанную в инертной атмосфере азота, добавляли оксан-4-амин (7,3 г), пиридин (9,5 г) и THF (400 мл). Раствор хлорангирида в THF (200 мл) добавляли по каплям при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь разбавляли с помощью ледяной воды (1 x 3 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 500 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью H₂O (1 x 1 л) и солевого раствора (1 x 1 л), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с помощью смеси EtOAc/петролейный эфир (1/10) с получением 20,7 г продукта. Продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем с помощью 0,1% NH₄HCO₃ в системе H₂O-MeCN с получением 15,2 г аморфного продукта. В конечном итоге продукт перекристаллизовывали из смеси MeCN/H₂O = 1:1 (0,5 об / 0,5 об) с получением 11,97 г 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-[(оксан-4-ил) карбамоил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,76 (s, 1H), 5,49 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 3,96 (d, *J* = 12,1 Гц, 3H), 3,72 – 3,34 (m, 6H), 2,00 – 1,72 (m, 4H), 1,54 – 1,37 (m, 4H), 1,35 – 1,20 (m, 2H), 0,86 (dd, *J* = 7,9, 4,4 Гц, 1H). *t*_R=1,442 мин. LCMS (Способ O) (ESI, масса/заряд): 433 [M+H]⁺. (S,S) Whelk-01, 4,6 * 100 мм, 5 мм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: IPA (0,1% DEA); скорость потока: 4 мл/мин; градиент: от 5% до 20% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 20%; обнаружение: 220 нм; *t*_R = 1,525 мин.

[00219] Следует отметить, что время удерживания полученного в данном документе продукта с промежуточным соединением 2B совпадает с временем удерживания примера 8, полученного выше, в этом случае рацемический продукт разделяли на его энантиомеры с помощью SFC, тем самым подтверждая заданную абсолютную конфигурацию, заданную для примера 8 в получении выше.

Синтез примера 9 с помощью известного промежуточного соединения 3B



[00220] В реакционный флакон помещали раствор неочищенной (R)-6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3В) (50 мг) и DCM (1 мл). Добавляли EDC·HCl (30,3 мг) и HOBT (38,7 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-амин (18,8 мг) и DIEA (37,0 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (1 x 5 мл). Объединенные органические фазы высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (37 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 5,76 (td, J = 6,1, 3,3 Гц, 1H), 5,50 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 12,5 Гц, 3H), 3,70 – 3,36 (m, 6H), 1,98 – 1,72 (m, 4H), 1,55 – 1,39 (m, 4H), 1,37 – 1,19 (m, 2H), 0,86 (dd, J = 7,9, 4,4 Гц, 1H). t_R=1,442 мин. LCMS (Способ Р) (ESI, масса/заряд): 433 [M+H]⁺. (S,S) Whelk-01, 4,6 * 100 мм, 5 мм; подвижная фаза: фаза А: CO₂, фаза В: IPA (0,1% DEA); скорость потока: 4 мл/мин; градиент: от 5% до 20% за 2,0 мин, удерживание в течение 1,0 мин при 20%; обнаружение: 220 нм; t_R = 1,46 мин.

[00221] Следует отметить, что время удерживания полученного в данном документе продукта с промежуточным соединением 3В совпадает с временем удерживания примера 9, полученного выше, в этом случае рацемический продукт разделяли на его энантиомеры с помощью SFC, тем самым подтверждая заданную абсолютную конфигурацию, заданную для примера 9 в получении выше.

Пример 10: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил(пирозин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



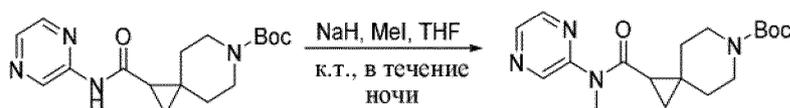
25

Стадия 1: синтез трет-бутил-1-(пирозин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



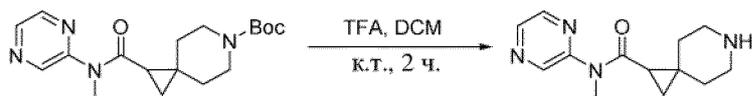
[00222] *tert*-Бутил-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из 6-(*tert*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (500 мг), DCM (10 мл), DMF (14,0 мг), оксалилхлорида (249 мг), пиразин-2-амин (186 мг), пиридина (464 мг) и *tert*-бутил-1-(карбонилхлоридоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата, как описано в примере 1, стадии 1, с получением указанного в заголовке соединения (190 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 333 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез *tert*-бутил-1-(метил(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00223] Во флакон загружали *tert*-бутил-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (190 мг) и THF (5 мл). Добавляли гидрид натрия (34,3 мг, 0,858 ммоль, 1,50 экв., 60% в минеральном масле) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляли метилиодид (97,4 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем с получением *tert*-бутил-1-(метил(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (140 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 347 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез N-метил-N-(пиразин-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид



[00224] N-Метил-N-(пиразин-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид получали из *tert*-бутил-1-(метил(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (140 мг), TFA (3 мл) и DCM (3 мл), как описано в примере 1, стадии 2, с получением указанного в заголовке соединения (99,7 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 247 [M+H]⁺.

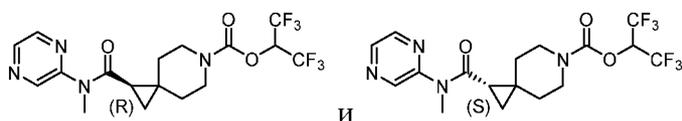
Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00225] Во флакон загружали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (102 мг, 0,606 ммоль, 5 1,50 экв.), DCM (10 мл) и трифосген (67,8 мг). Добавляли DIPEA (156 мг) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли N-метил-N-(пиразин-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (99,7 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили водой (10 мл). Раствор экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл) и органические 10 слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 11: пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(метил(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат и

15 **пример 12: пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат**



[00226] Рацемическую смесь, полученную в примере 10, разделяли на два энантиомера с помощью препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IA, колонка 2 * 25 см, 20 5 мкм; подвижная фаза А: Hex--HPLC, подвижная фаза В: EtOH--HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В в течение 11 мин; детектор: УФ при 220 и 254 нм) с получением приведенного ниже соединения.

[00227] **Пример 11:** пик 1, 12,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(метил(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,79 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,31 Гц, 2H), 5,83 - 5,76 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,73 - 1,62 (m, 3H), 1,48 - 1,45 (m, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 0,91 - 0,88 (m, 1H). *t_R* = 7,897 мин. LCMS (Способ Е) (ESI, *масса/заряд*): 441 [M+H]⁺.

И соответствующего приведенного ниже энантиомера.

[00228] **Пример 12:** пик 2, 12,1 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ

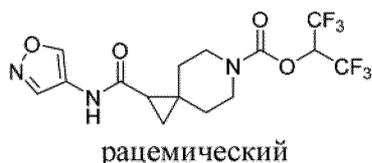
30

8,79 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 7,50$ Гц, 2H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 3,81 - 3,76 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,72 - 1,59 (m, 3H), 1,47 - 1,45 (m, 1H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 0,92 - 0,88 (m, 1H). $t_R = 9,487$ мин. LCMS (Способ Е) (ESI, *масса/заряд*): 441 [M+H]⁺.

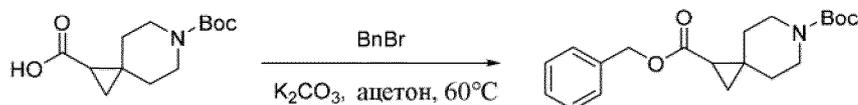
Определение абсолютных конфигураций примера 11 и примера 12

5 [00229] Определяли абсолютные конфигурации примеров 11 и 12 аналогично примеру 3, где повторный синтез конечного соединения с применением промежуточного соединения с известной абсолютной конфигурацией позволял определить абсолютную конфигурацию конечных продуктов (пример 11 и пример 12). В конечном итоге определяли, что первый элюированный энантиомер имел вид (R)-энантиомера (пример 11), и, следовательно,
10 пример 12 имел вид (S)-энантиомера.

Пример 13: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



Стадия 1: синтез 1-бензил-6-(*трет*-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата

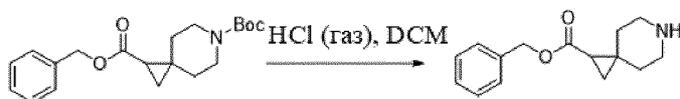


15

[00230] Во флакон загружали 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (300 мг), ацетон (15 мл), K₂CO₃ (195 мг) и BnBr (220 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали
20 с помощью солевого раствора (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергли хроматографии на колонке с силикагелем с помощью EtOAc с получением 1-бензил-6-(*трет*-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (350 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 346 [M+H]⁺.

25

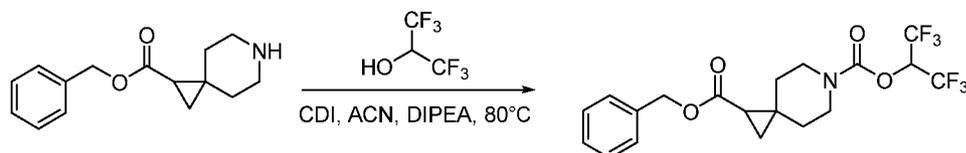
Стадия 2: синтез бензил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата



[00231] К раствору 1-бензил-6-(*трет*-бутил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (350 мг) в DCM (6 мл) добавляли HCl (газ) (3 мл). Полученный раствор перемешивали в

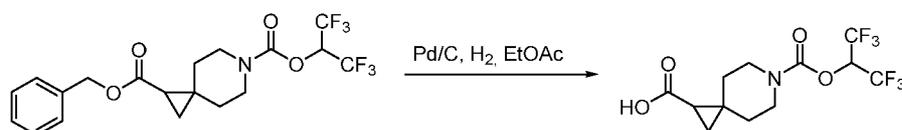
течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата (260 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 246 [M+H]⁺.

5 **Стадия 3: синтез 1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата**



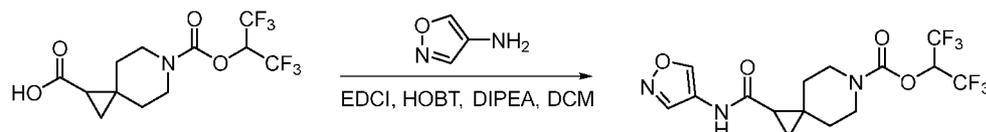
[00232] 1-Бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилат получали из бензил-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксилата (240 мг), ACN (4 мл), 1,1'-карбонилдиимидазола (205 мг), DIPEA (378 мг) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (820 мг), как описано в примере 1, стадии 3 с получением 1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (350 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 440 [M+H]⁺.

10 **Стадия 4: синтез 6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты**



[00233] Смесь 1-бензил-6-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1,6-дикарбоксилата (340 мг) и Pd/C (40 мг, 10 вес. %) в EtOAc (10 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере H₂. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (240 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 350 [M+H]⁺.

15 **Стадия 5: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата**

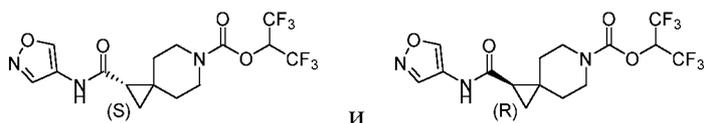


25 [00234] 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из 6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (100 мг), изоксазол-4-

амин (44,7 мг), EDCI (60,5 мг), НОВТ (38,7 мг) и ТЕА (86,8 мг) в DCM (2 мл), как описано в примере 5, стадии 1, с получением указанного в заголовке соединения (70 мг).

Пример 14: пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат и

5 **пример 15:** пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



и Рацемическую смесь, полученную в

10 примере 10 (70 мг), разделяли на два энантиомера с помощью препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IG, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (0,5% 2 М NH₃-MeOH)--HPLC, подвижная фаза В: ПА--HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 30% В в течение 7,5 мин; детектор: УФ при 220 и 254 нм) с получением приведенного ниже соединения.

[00235] **Пример 14:** пик 1, 15,0 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,86 - 5,70 (m, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,43 (m, 3H), 1,93 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 3H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 1,11 - 0,99 (m, 1H). *t_R* = 5,612 мин. LCMS (Способ Е) (ESI, *масса/заряд*): 416 [M+H]⁺.

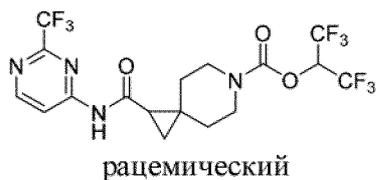
И соответствующего приведенного ниже энантиомера.

20 [00236] **Пример 15:** пик 2, 9,7 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,42 (m, 3H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,70 - 1,42 (m, 3H), 1,41 - 1,35 (m, 1H), 1,10 - 0,99 (m, 1H). *t_R* = 6,706 мин. LCMS (Способ Е) (ESI, *масса/заряд*): 416 [M+H]⁺.

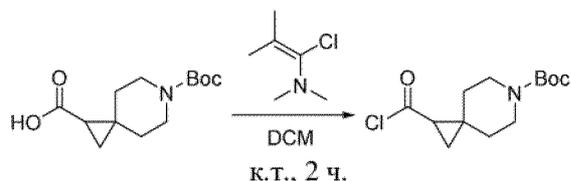
Определение абсолютных конфигураций примера 14 и примера 15

25 [00237] Определяли абсолютные конфигурации примеров 14 и 15 аналогично примеру 3, где повторный синтез конечного соединения с применением промежуточного соединения с известной абсолютной конфигурацией позволял определить абсолютную конфигурацию конечных продуктов (пример 14 и пример 15). В конечном итоге определяли, что второй элюированный энантиомер имел вид (R)-энантиомера (пример 15), и, следовательно, 30 пример 14 имел вид (S)-энантиомера.

Пример 16: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

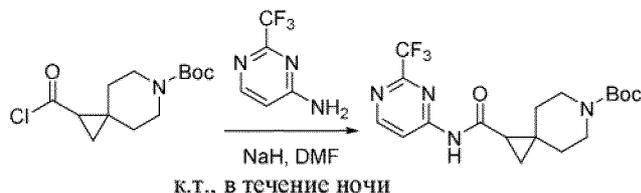


Стадия 1: синтез *трет*-бутил-1-(хлоркарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00238] Во флакон загружали 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбовую кислоту (255 мг) и DCM (10 мл). По каплям при 0°C добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (201 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-1-(хлоркарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (274 мг).

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00239] Во флакон загружали 2-(трифторметил)пиримидин-4-амин (200 мг) и THF (15 мл). Добавляли гидрид натрия (49,0 мг, 1,23 ммоль, 2,00 экв., 60% в минеральном масле) при 0°C. Полученную суспензию перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре и добавляли *трет*-бутил-1-(хлоркарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (252 мг). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (2 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем с помощью смеси EtOAc/петролейный эфир (1:3) с получением *трет*-бутил-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (240 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 401 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез N-(2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамида

3,84 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,38 (m, 3H), 1,85 (br, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,58 - 1,40 (m, 2H), 1,22 - 1,02 (m, 1H). $t_R = 7,674$ мин. LCMS (Способ F) (ESI, масса/заряд): 495 $[M+H]^+$.

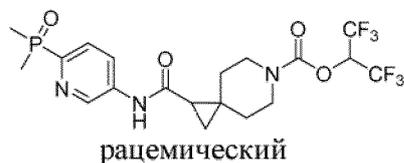
И соответствующего приведенного ниже энантиомера.

[00244] **Пример 18:** пик 2, 17,2 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-
5 (трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. 1H
ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,78 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,50 - 8,20 (m, 2H), 5,77 (br, 1H),
3,84 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,38 (m, 3H), 1,85 (br, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,58 - 1,40 (m, 2H),
1,22 - 1,02 (m, 1H). $t_R = 9,747$ мин. LCMS (Способ F) (ESI, масса/заряд): 495 $[M+H]^+$.

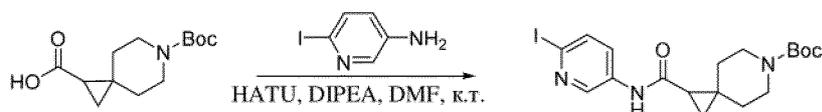
Определение абсолютных конфигураций примера 17 и примера 18

10 [00245] Определяли абсолютные конфигурации примеров 17 и 18 аналогично примеру 3,
где повторный синтез конечного соединения с применением промежуточного соединения
с известной абсолютной конфигурацией позволял определить абсолютную конфигурацию
конечных продуктов (пример 17 и пример 18). В конечном итоге определяли, что второй
элюированный энантиомер имел вид (R)-энантиомера (пример 18), и, следовательно,
15 пример 17 имел вид (S)-энантиомера.

**Пример 19: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-
ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат**



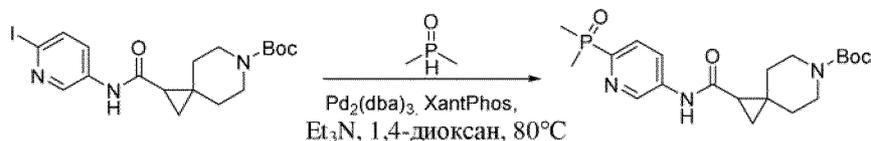
20 **Стадия 1: синтез *трет*-бутил-1-((6-йодпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата**



[00246] К перемешиваемому раствору 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-
карбоновой кислоты (500,00 мг), HATU (1116,95 мг) и DIEA (759,32 мг) в DMF (10,00 мл)
добавляли 6-йодпиридин-3-амин (430,87 мг) при комнатной температуре. Полученную
25 смесь перемешивали в течение ночи и гасили водой (50 мл). Полученную смесь
экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл) и объединенные органические слои
промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После
фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с
30 помощью обратной флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18
силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор:

УФ 254/220 нм; с получением *трет*-бутил-1-((6-йодпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (700 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 458 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата

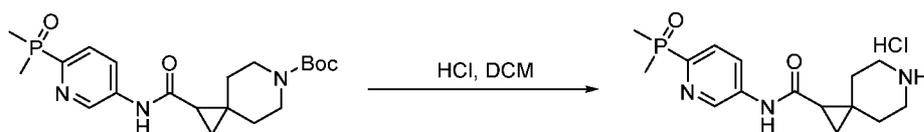


[00247] Смесь *трет*-бутил-1-((6-йодпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (700,00 мг), Pd₂(dba)₃ (140,17 мг), XantPhos (88,57 мг), Et₃N (464,67 мг) и (метилфосфоноил)метана (238,94 мг) в 1,4-диоксане (10,00 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обратной флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18 силикагель; подвижная фаза, MeOH в воде, градиент от 10% до 50% за 10 мин; детектор: УФ 254/220 нм; с получением *трет*-бутил-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (560 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 408 [M+H]⁺.

10

15

Стадия 3: синтез N-(6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид гидрохлорида

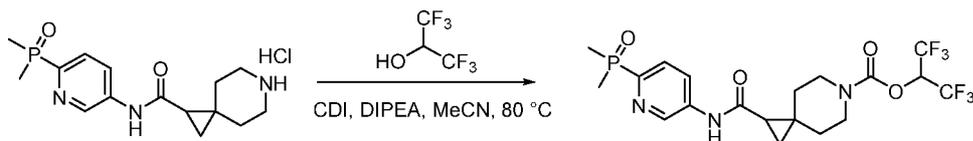


[00248] N-(6-(Диметилфосфорил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид гидрохлорид получали из *трет*-бутил-1-[[6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил]карбамоил]-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (560,00 мг), DCM (5,00 мл), и HCl (газ) (4 М в 1,4-диоксане, 5,00 мл, 20 ммоль), как описано в примере 13, стадии 2, с получением указанного в заголовке соединения (400 мг). Неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI, масса/заряд): 308 [M-HCl+H]⁺.

25

Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата

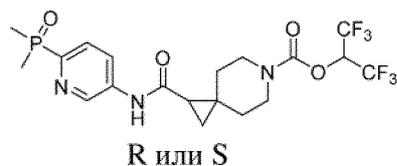
85



[00249] 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из N-(6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид гидрохлорида (350,00 мг), DIPEA (525,00 мг), гексафторизопропанола (341,86 мг) и CDI (214,33 мг) в MeCN (10,00 мл), как описано в примере 1, стадии 3, с получением указанного в заголовке соединения (400 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 502 [M+H]⁺.

Пример 20: пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

10 **Пример 21:** пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



[00250] Рацемическую смесь, полученную в примере 19, разделяли на два энантиомера с помощью хиральной HPLC (CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: Hex (0,2% DEA)--HPLC, подвижная фаза B: EtOH:DCM = 1:1--HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 10% B за 21 мин; УФ 220/254 нм) с получением приведенного ниже соединения.

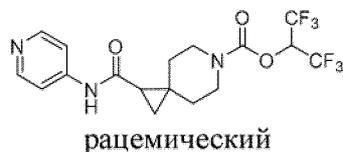
[00251] **Пример 20:** пик 1, 135,2 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,89 – 8,87 (m, 1H), 8,22 – 8,18 (m, 1H), 7,90 – 7,86 (m, 1H), 6,59 – 6,54 (m, 1H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 3,54 – 3,49 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 1,87 – 1,83 (m, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,65 – 1,59 (m, 6H), 1,51 (s, 2H), 1,20 – 1,11 (m, 1H), 1,06 – 0,99 (m, 1H). t_R = 8,88 мин. LCMS (Способ D) (ESI, масса/заряд): 502 [M+H]⁺.

И соответствующего приведенного ниже энантиомера.

25 [00252] **Пример 21:** пик 2, 122,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 8,89 – 8,87 (m, 1H), 8,22 – 8,18 (m, 1H), 7,90 – 7,86 (m, 1H), 6,59 – 6,54 (m, 1H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 3,55 – 3,47 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,66 – 1,59 (m, 7H), 1,51 (s, 2H), 1,21 – 1,11 (m, 1H), 1,06 – 0,98 (m, 1H). t_R = 11,641 мин. LCMS (Способ D) (ESI, масса/заряд): 502 [M+H]⁺.

30

Пример 22: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



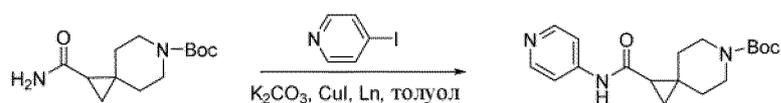
Стадия 1: синтез *трет*-бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00253] Смесь 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (600 мг, 2,34 ммоль, 1,00 экв.), HATU (1069 мг, 2,80 ммоль, 1,20 экв.), DIPEA (15,2 мг, 11,2 ммоль, 5,00 экв.) и NH₄Cl (620 мг, 11,7 ммоль, 5,00 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой (50 мл).

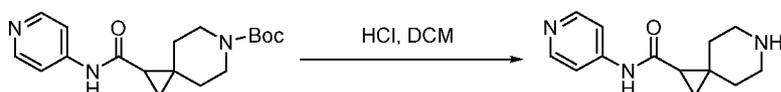
10 Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюировали с помощью смеси петролейный эфир/EtOAc (8:1) с получением *трет*-бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (500 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 255 [M+H]⁺.

15 **Стадия 2: синтез *трет*-бутил-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата**



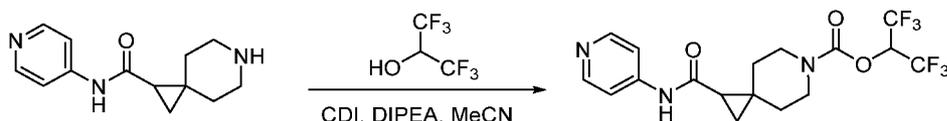
20 [00254] Смесь *трет*-бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (400 мг), 4-йодпиридина (386 мг), K₂CO₃ (433 мг), Ln (22 мг) и CuI (15 мг) в толуоле (30 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл) и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюировали с помощью смеси петролейный эфир/EtOAc (8:1) с получением *трет*-бутил-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (360 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 332 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез N-(пиридин-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид



[00255] N-(Пиридин-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид получали из *трет*-бутил-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (360 мг), DCM (5 мл) и смеси HCl (газ)/1,4-диоксан (3 мл), как описано в примере 13, стадии 2, с получением указанного в заголовке соединения (200 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 232[M+H]⁺.

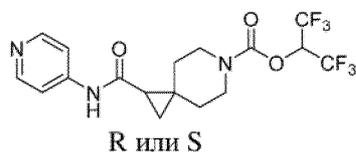
5 **Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата**



[00256] 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из N-(пиридин-4-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (440 мг), CDI (369 мг), ACN (5 мл), DIPEA (489 мг) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (1603 мг), как описано в примере 1, стадии 3, с получением указанного в заголовке соединения (100 мг).

Пример 23: пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат и

15 **пример 24:** пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



[00257] Рацемическую смесь, полученную в примере 22, разделяли на два энантиомера с помощью хиральной HPLC (CHIRALPAK IF, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (10 mM NH₃-MeOH), подвижная фаза В: EtOH--HPLC; скорость потока: 15 мл/мин; градиент: от 5% В до 5% В за 15 мин; УФ 220/254 нм) с получением приведенного ниже соединения.

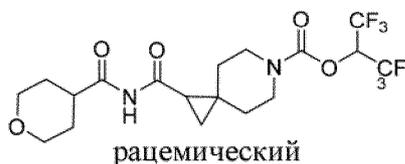
[00258] **Пример 23:** пик 1, 32,9 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 9,11 – 8,88 (m, 1H), 8,59 – 8,30 (m, 2H), 7,68 – 7,44 (m, 2H), 5,79 – 5,60 (m, 1H), 3,80 – 3,36 (m, 4H), 1,96 – 1,77 (m, 2H), 1,73 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,34 (m, 2H), 1,08 – 0,99 (m, 1H). *t_R* = 9,807 мин. LCMS (Способ Е) (ESI, *масса/заряд*): 426[M+H]⁺.

И соответствующего приведенного ниже энантиомера.

[00259] **Пример 24:** пик 2, 32,2 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ

9,11 – 8,88 (m, 1H), 8,59 – 8,30 (m, 2H), 7,68 – 7,44 (m, 2H), 5,79 – 5,60 (m, 1H), 3,80 – 3,36 (m, 4H), 1,96 – 1,77 (m, 2H), 1,73 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,34 (m, 2H), 1,08 – 0,99 (m, 1H). $t_R = 11,917$ мин. LCMS (Способ E) (ESI, масса/заряд): 426[M+H]⁺.

Пример 25: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



Стадия 1: синтез *трет*-бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00260] *трет*-Бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из 6-*трет*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (600 мг, 2,34 ммоль, 1,00 экв.), HATU (1069 мг, 2,80 ммоль, 1,20 экв.), DIPEA (15,2 мг, 11,2 ммоль, 5,00 экв.), NH₄Cl (620 мг, 11,7 ммоль, 5,00 экв.) в DMF (10 мл), как описано в примере 19, стадии 1, с получением *трет*-бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (500 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 255 [M+H]⁺.

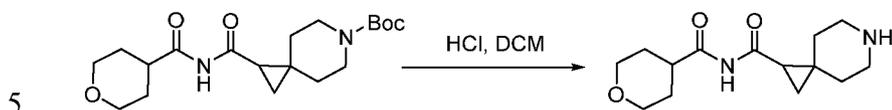
Стадия 2: синтез *трет*-бутил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00261] К смеси тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (500,00 мг) и оксалилхлорида (961 мг) в DCM (10 мл) по каплям при комнатной температуре добавляли DMF (30,0 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до добавления *трет*-бутил-1-карбамоил-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (150 мг) и лутидина (127 мг) в DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 × 30 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с получением *трет*-бутил-1-

((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (230 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 367 [M+H]⁺.

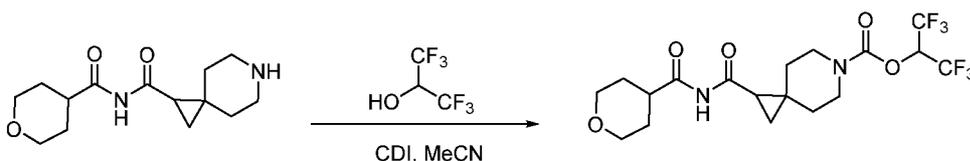
Стадия 3: синтез N-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамида



[00262] N-(Тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид

получали из *трет*-бутил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (230 мг), DCM (5 мл) и раствора HCl (газ)/1,4-диоксан (3 мл), как описано в примере 13, стадии 2, с получением *N*-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамида (130 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 267[M+H]⁺.

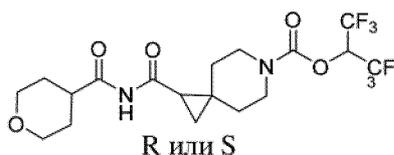
Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из *N*-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамида (200 мг), CDI (146 мг), ACN (5 мл), DIPEA (489 мг, 3,79 ммоль, 2,00 экв.) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (634 мг), как описано в примере 1, стадии 3, с получением указанного в заголовке соединения (100 мг).

20 **Пример 26: синтез пика 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата**

Пример 27: синтез пика 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00263] Рацемическую смесь, полученную в примере 25 (100 мг), разделяли на два энантиомера с помощью хиральной HPLC (CHIRALPAK IF, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех (10 мМ NH₃-MeOH), подвижная фаза В: EtOH--HPLC; скорость потока:

20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В за 25 мин; УФ 220/254 нм) с получением приведенного ниже соединения.

[00264] **Пример 26:** пик 1, 41,5 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-
 5 ((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H
 ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,43 – 8,31 (m, 1H), 5,91 – 5,69 (m, 1H), 4,15 – 3,96 (m, 2H),
 3,78 – 3,59 (m, 3H), 3,56 – 3,39 (m, 2H), 3,34 – 3,20 (m, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 1H), 2,50 – 2,40
 (m, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 4H), 1,73 – 1,62 (m, 3H), 1,60 – 1,51 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 1,11
 – 1,01 (m, 1H). *t_R* = 8,356 мин. LCMS (Способ А) (ESI, *масса/заряд*): 461[M+H]⁺.

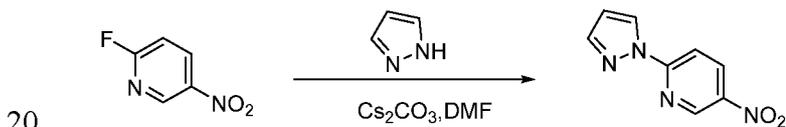
И соответствующего приведенного ниже энантиомера.

10 [00265] **Пример 27:** пик 2, 24,7 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-
 ((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H
 ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,43 – 8,31 (m, 1H), 5,91 – 5,69 (m, 1H), 4,15 – 3,96 (m, 2H),
 3,78 – 3,59 (m, 3H), 3,56 – 3,39 (m, 2H), 3,34 – 3,20 (m, 1H), 2,90 – 2,74 (m, 1H), 2,50 – 2,40
 (m, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 4H), 1,73 – 1,62 (m, 3H), 1,60 – 1,51 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 1,11
 15 – 1,01 (m, 1H). *t_R* = 16,403 мин. LCMS (Способ А) (ESI, *масса/заряд*): 461[M+H]⁺.

Пример 28: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-
 ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



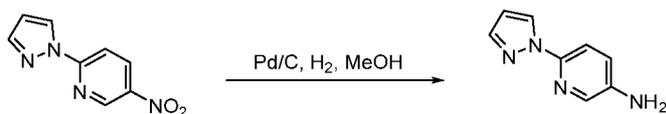
Стадия 1: синтез 5-нитро-2-(1H-пиразол-1-ил)пиридина



[00266] Во флакон загружали 2-фтор-5-нитропиридин (1,00 г, 7,04 ммоль, 1,00 экв.), 1H-
 пиразол (575 мг), CsCO₃ (5,10 мг) и DMF (10 мл). Полученный раствор перемешивали в
 течение ночи при 100°C и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc
 (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора
 25 (3 x 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
 концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-
 хроматографии с получением 5-нитро-2-(1H-пиразол-1-ил)пиридина (1,00 г). LCMS (ESI,
масса/заряд): 191 [M+H]⁺.

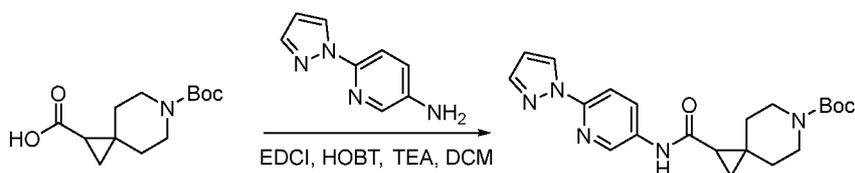
Стадия 2: синтез 6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-амин

91



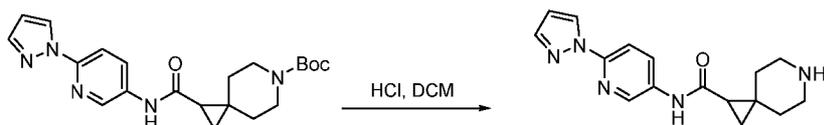
[00267] Смесь 5-нитро-2-(1H-пиразол-1-ил)пиридина (1,00 г) и Pd/C (20 мг, 10 вес. %) в MeOH (10 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере H₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-амина (600 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 161 [M+H]⁺.

Стадия 3: синтез трет-бутил-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



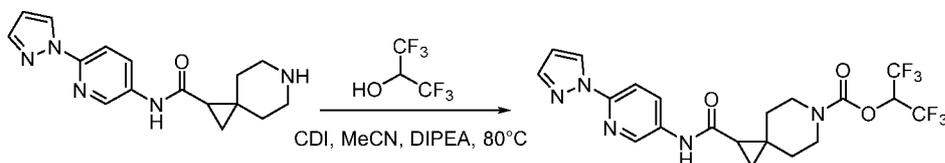
[00268] *tert*-Бутил-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-получали из 6-(*tert*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (300 мг), N-(5-аминопиридин-2-ил)ацетамида (245 мг), EDCI (248 мг), HOBT (159 мг) и TEA (356 мг) в DCM (3 мл), как описано в примере 7, стадии 1, с получением *tert*-бутил-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (300 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 398 [M+H]⁺.

Стадия 4: синтез N-(6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид



[00269] N-(6-(1H-Пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид получали из *tert*-бутил-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (300 мг), DCM (6 мл) и HCl (газ) (3 мл), как описано в примере 13, стадии 2, с получением N-(6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (200 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 298 [M+H]⁺.

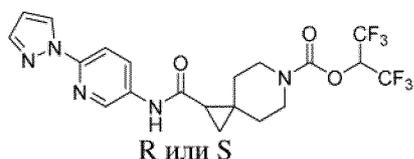
Стадия 5: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00270] 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из N-(6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамиды (200 мг), ACN (3 мл), 1,1'-карбонилдидиимдазола (142 мг), DIPEA (261 мг) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (566 мг), как описано в примере 1, стадии 3, с получением указанного в заголовке соединения (240 мг).

Пример 29: пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

10 **Пример 30:** пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



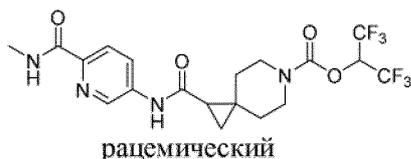
[00271] Рацемическую смесь, полученную в примере 28, разделяли на два энантиомера с помощью хиральной HPLC (CHIRALPAK IF, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (0,5% 2 М NH₃-MeOH)--HPLC, подвижная фаза В: EtOH--HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В за 11 мин; УФ 220/254 нм) с получением приведенного ниже соединения.

[00272] **Пример 29:** пик 1, 84,2 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,55 - 8,45 (m, 2H), 8,22 (*d*, *J* = 8,5 Гц, 2H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 2H), 6,51 - 6,46 (m, 1H), 5,84 - 5,72 (m, 1H), 3,81 - 3,43 (m, 4H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 1,10 - 1,00 (m, 1H). *t_R* = 5,29 мин. LCMS (Способ G) (ESI, *масса/заряд*): 492[M+H]⁺.

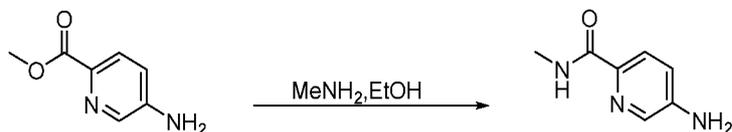
И соответствующего приведенного ниже энантиомера.

[00273] **Пример 30:** пик 2, 86,1 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,55 - 8,43 (m, 2H), 8,27 (*d*, *J* = 8,5 Гц, 2H), 8,01 - 7,93 (m, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 6,50 - 6,45 (m, 1H), 5,86 - 5,70 (m, 1H), 3,80 - 3,42 (m, 4H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,74 - 1,53 (m, 2H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,11 - 0,99 (m, 1H). *t_R* = 7,84 мин. LCMS (Способ E) (ESI, *масса/заряд*): 492[M+H]⁺.

30 **Пример 31:** 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

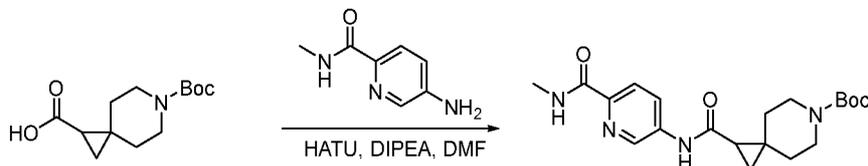


Стадия 1: синтез 5-амино-N-метилпиколинамида



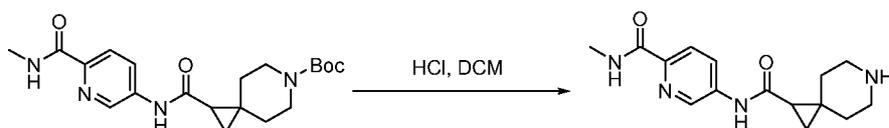
[00274] Метил-5-аминопиколинат (500 мг) добавляли к раствору MeNH₂ (204 мг, 6,58 ммоль, 2,00 экв.) в EtOH (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (1 x 20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 5-амино-N-метилпиколинамида (400 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 152 [M+H]⁺.

Стадия 2: синтез *трет*-бутил-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00275] *трет*-Бутил-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновой кислоты (300 мг), 5-амино-N-метилпиколинамида (231 мг), HATU (671 мг) и DIPEA (455 мг) в DMF (5 мл), как описано в примере 19, стадии 1, с получением *трет*-бутил-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (210 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 389 [M+H]⁺.

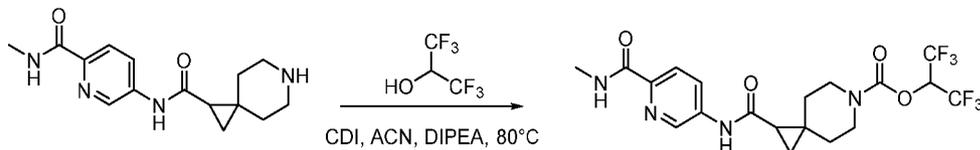
Стадия 3: синтез N-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид



[00276] N-(6-(Метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид получали из *трет*-бутил-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-

азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (210 мг) и HCl (газ) (2 мл) в DCM (4 мл), как описано в примере 13, стадии 2, с получением N-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (140 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 289 [M+H]⁺.

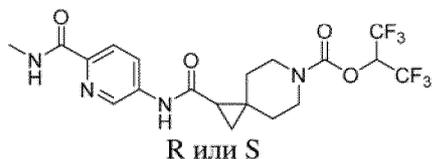
Стадия 4: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



[00277] 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из N-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамид (140 мг), ACN (3 мл), 1,1'-карбонилдиимидазола (102 мг), DIPEA (188 мг) и 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (408 мг), как описано в примере 1, стадии 3, с получением указанного в заголовке соединения (160 мг).

Пример 32: пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

Пример 33: пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



[00278] Рацемическую смесь, полученную в примере 31, разделяли на два энантиомера с помощью хиральной HPLC (CHIRALPAK IF, 2 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (0,5% 2 М NH₃-MeOH)--HPLC, подвижная фаза В: EtOH--HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В за 10,5 мин; УФ 220/254 нм) с получением приведенных ниже соединений.

[00279] **Пример 32:** пик 1, 33,1 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,83 (s, 1H), 8,70 - 8,46 (m, 1H), 8,39 - 8,16 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,88 - 5,67 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,16 - 2,97 (m, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,79 - 1,36 (s, 4H), 1,07 (s, 1H). *t_R* = 6,605 мин. LCMS (Способ А) (ESI, *масса/заряд*): 483 [M+H]⁺.

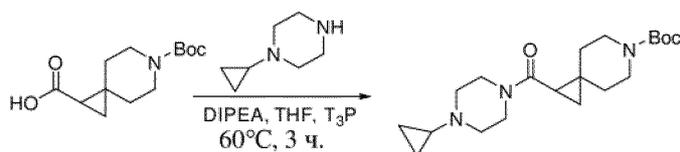
[00280] **Пример 33:** пик 2, 31,8 мг 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата. ¹H ЯМР

(400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,00 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,86 - 5,68 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 3H), 3,04 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 1,95 - 1,79 (m, 2H), 1,78 - 1,38 (m, 4H), 1,09 - 1,01 (s, 1H). $t_R = 8,899$ мин. LCMS (Способ E) (ESI, масса/заряд): 483 $[M+H]^+$.

5 **Пример 34: 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(4-циклопропилпиперазин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат**



Стадия 1: синтез трет-бутил-1-(4-циклопропилпиперазин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



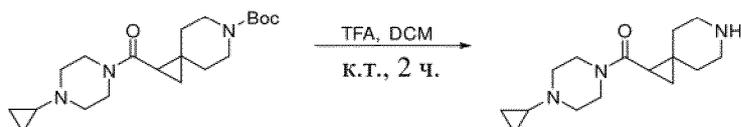
10

[00281] Во флакон загружали 6-((трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (150 мг), THF (5 мл), 1-циклопропилпиперазин (74,0 мг), DIPEA (152 мг) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфинан-2,4,6-трион (50% в EtOAc, 563 мг, 0,885 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 60°C и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл) и органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали хроматографии на колонке с силикагелем с помощью смеси EtOAc/петролейный эфир (2/1) с получением трет-бутил-1-(4-циклопропилпиперазин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (57,0 мг). LCMS (ESI, масса/заряд): 364 $[M+H]^+$.

15

20

Стадия 2: синтез (4-циклопропилпиперазин-1-ил)(6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)метанона

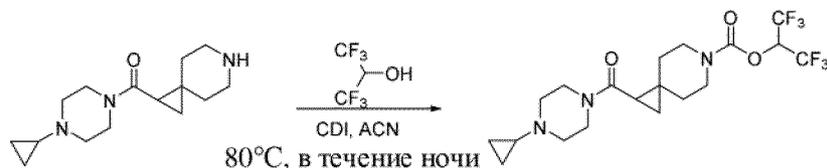


25

[00282] (4-Циклопропилпиперазин-1-ил)(6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)метанон получали из трет-бутил-1-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-

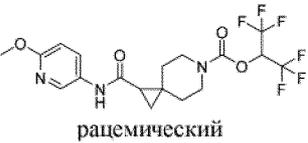
карбоксилата (207 мг), DCMе (5 мл) и TFA (5 мл), как описано в примере 1, стадии 2, с получением указанного в заголовке соединения (150 мг). LCMS (ESI, *масса/заряд*): 264 [M+H]⁺.

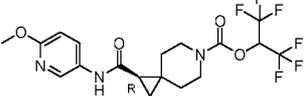
5 **Стадия 3: синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(4-циклопропилпиперазин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата**

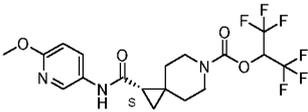
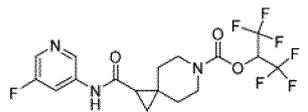


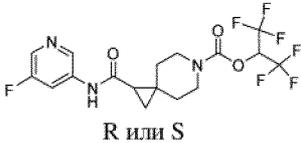
[00283] 1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(4-циклопропилпиперазин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат получали из 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (287 мг), ACN (5 мл), 1,1'-карбонилдиимдазола (111 мг) и (4-циклопропилпиперазин-1-ил)(6-азаспиро[2.5]октан-1-ил)метанона (150 мг), как описано в примере 1, стадии 3. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с помощью следующих градиентных условий: 20% CH₃CN/80% фазы А, повышение до 80% CH₃CN за 10 мин, затем до 100% CH₃CN за 0,1 мин, удерживание при 100% CH₃CN в течение 1,9 мин, затем снижение до 20% CH₃CN за 0,1 мин и удерживание при 20% в течение 1,9 мин на хроматографе Waters 2767-5. Колонка: X-bridge Prep C₁₈, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза А: водный NH₄HCO₃ (0,05%); фаза В: CH₃CN; детектор: УФ при 220 и 254 нм. В результате очистки получали 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(4-циклопропилпиперазин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (80,7 мг). ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 5,79 - 5,74 (m, 1H), 3,38 - 3,81 (m, 8H), 2,71 - 2,01 (m, 4H), 1,72 - 1,58 (m, 5H), 1,26 - 1,53 (m, 2H), 0,85 - 0,71 (m, 1H), 0,40 (br, 4H). LCMS (Способ E) (ESI, *масса/заряд*): 458 [M+H]⁺.

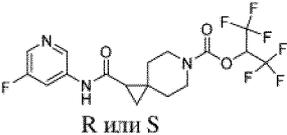
[00284] **Примеры 35-189.** Примеры 35-189 получали с помощью процедур, аналогичных описанным в примерах 1-34. Определяли абсолютную конфигурацию примеров 36, 105, 118, 142, 151, 162 и 174 аналогично примеру 3, где повторный синтез конечного соединения с применением промежуточного соединения с известной абсолютной конфигурацией позволял определить абсолютную конфигурацию конечных продуктов. Стереохимию соответствующих (S)-энантиомеров (примеры 37, 106, 117, 141, 150, 163 и 175) определяли, как описано выше, для примеров 12, 14 и 17.

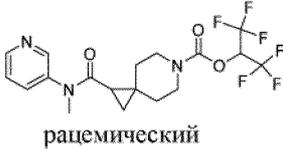
Пр.	Название	Структура	ЯМР (¹ H ЯМР, 300 МГц или 400 МГц, хлороформ-d, если не указано иное)	MS [M+H] ⁺
35	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p>рацемический</p>		

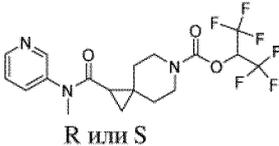
36	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,24 – 8,12 (m, 1H), 8,02 – 7,88 (m, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 1H), 6,82 – 6,70 (m, 1H), 5,88 – 5,69 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,63 – 3,46 (m, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,73 – 1,44 (m, 3H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,01 (dd, J = 8,0, 4,6 Гц, 1H)</p>	456
----	--	--	--	-----

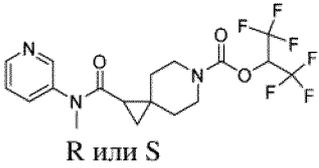
37	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,24 – 8,12 (m, 1H), 8,02 – 7,88 (m, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 1H), 6,82 – 6,70 (m, 1H), 5,88 – 5,69 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 3H), 3,78 – 3,68 (m, 1H), 3,63 – 3,46 (m, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,73 – 1,44 (m, 3H), 1,40 – 1,32 (m, 1H), 1,01 (dd, J = 8,0, 4,6 Гц, 1H)</p>	456
38	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

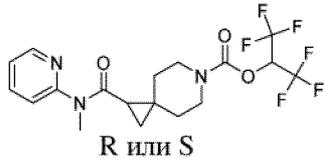
39	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,32 (s, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 1,87 (br, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,59 - 1,56 (m, 1H), 1,48 (br, 1H), 1,47 - 1,41 (m, 1H), 1,09 - 1,06 (m, 1H)</p>	444
----	---	---	--	-----

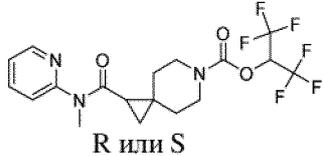
40	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,32 - 8,17 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 1,87 (br, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,59 - 1,56 (m, 1H), 1,48 (br, 1H), 1,47 - 1,41 (m, 1H), 1,09 - 1,06 (m, 1H)</p>	444
----	---	--	--	-----

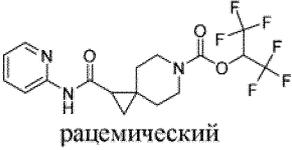
41	<p>1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил-(±)-1- (метил(пиридин-3- ил)карбамоил)-6- азаспиро[2.5]октан-6- карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>	<p>δ 8,61 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,65 (br, 1H), 3,33 - 3,10 (m, 5H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 1H), 1,38 - 1,35 (m, 1H), 1,25 (br, 1H), 1,13 - 0,99 (m, 1H), 0,77 (br, 1H)</p>	440
----	---	--	---	-----

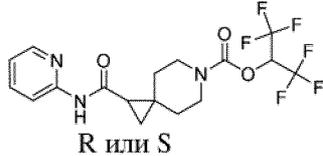
42	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(метил(пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,65 (br, 1H), 3,33 - 3,10 (m, 5H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 1H), 1,38 - 1,35 (m, 1H), 1,25 (br, 1H), 1,13 - 0,99 (m, 1H), 0,77 (br, 1H)</p>	440
----	--	---	--	-----

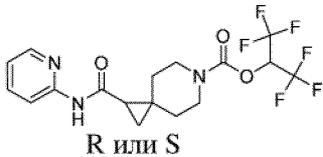
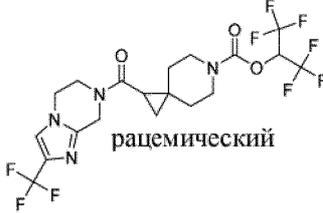
43	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(метил(пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,61 - 8,56 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,58 - 7,56 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,65 (br, 1H), 3,33 - 3,10 (m, 5H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 1H), 1,38 - 1,35 (m, 1H), 1,25 (br, 1H), 1,13 - 0,99 (m, 1H), 0,77 (br, 1H)</p>	440
44	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

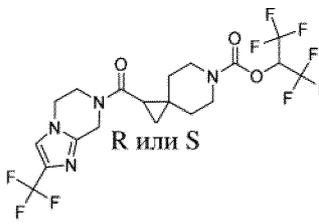
45	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(метил(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,50 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 5,81 - 5,75 (m, 1H), 3,77 - 3,59 (m, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 5H), 1,85 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,70 (m, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 3H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 0,79 - 0,75 (m, 1H)</p>	440
----	--	--	---	-----

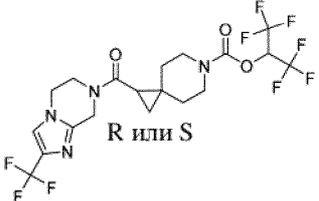
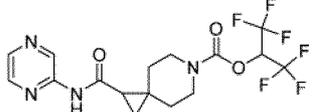
46	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(метил(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,50 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 5,81 - 5,75 (m, 1H), 3,77 - 3,59 (m, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 5H), 1,85 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,70 (m, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 3H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 0,79 - 0,75 (m, 1H)</p>	440
----	--	---	---	-----

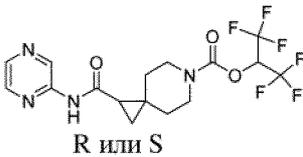
47	<p>1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил-(±)-1-(пиридин-2- илкарбамоил)-6- азаспиро[2.5]октан-6- карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>	<p>δ 8,62 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,29 - 8,13 (m, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 1H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 3,71 - 3,46 (m, 4H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,64 - 1,45 (m, 3H), 1,38 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 1,03 - 0,99 (m, 1H)</p>	
----	---	--	---	--

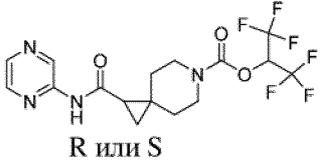
48	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,46 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 1H), 3,69 - 3,51 (m, 4H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,64 - 1,46 (m, 3H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 1,03 - 0,99 (m, 1H)</p>	426
----	---	---	---	-----

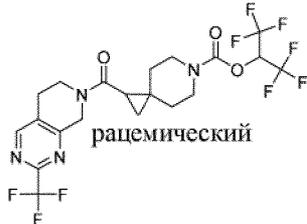
49	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,44 (s, 1H), 8,26 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 1H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 3,51 - 3,69 (m, 4H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,64 - 1,46 (m, 3H), 1,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 1,03 - 0,99 (m, 1H)</p>	426
50	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

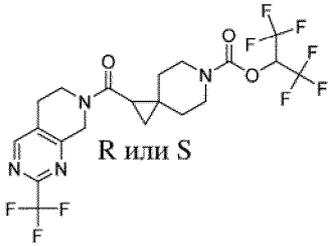
51	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 7,28 (s, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 5,08 - 4,72 (m, 2H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 4,11 - 3,94 (m, 3H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 3,47 - 3,31 (m, 2H), 1,79 - 1,75 (m, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 2H), 1,42 - 1,38 (m, 2H), 0,99 - 0,95 (m, 1H)</p>	523
----	---	--	--	-----

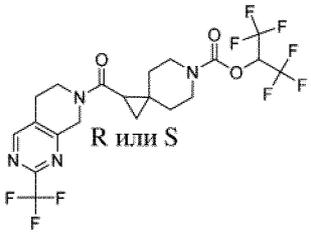
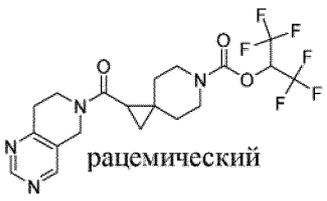
52	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 7,28 (s, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 5,08 - 4,72 (m, 2H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 3H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,58 - 3,52 (m, 1H), 3,47 - 3,29 (m, 2H), 1,79 - 1,76 (m, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 0,98 - 0,95 (m, 1H)</p>	523
53	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пирозин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

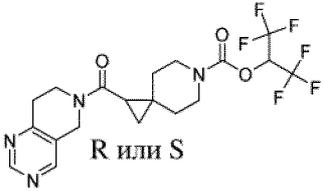
54	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p style="text-align: center;">R или S</p>	<p>δ 9,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 3H), 1,90 - 1,86 (m, 2H), 1,66 - 1,61 (m, 2H), 1,55 - 1,50 (m, 1H), 1,46 - 1,43 (m, 1H), 1,11 - 1,07 (m, 1H)</p>	427
----	---	---	---	-----

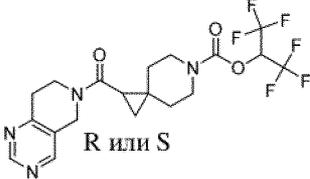
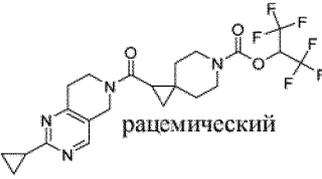
55	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 9,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,61 - 3,50 (m, 3H), 1,89 - 1,86 (m, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,55 - 1,50 (m, 1H), 1,46 - 1,43 (m, 1H), 1,11 - 1,08 (m, 1H)</p>	427
----	---	---	---	-----

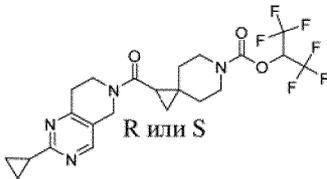
56	<p>1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил-(±)-1-(2- (трифторметил)- 5,6,7,8- тетрагидропиридо[3,4- d]пиримидин-7- карбонил)-6- азаспиро[2.5]октан-6- карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>	<p>δ 8,70 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,77 - 5,69 (m, 1H), 5,08 - 4,77 (m, 2H), 4,22 - 4,06 (m, 1H), 3,84 - 3,58 (m, 3H), 3,45 - 3,30 (m, 2H), 3,13 - 2,95 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 1H)</p>	535
----	--	--	--	-----

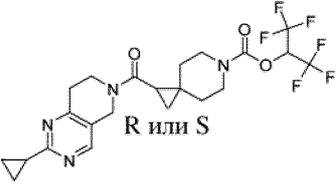
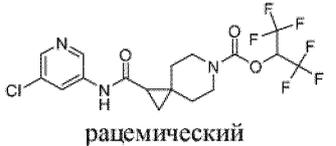
57	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p style="text-align: center;">R или S</p>	<p>δ 8,74 - 8,71 (m, 1H), 5,76 (br, 1H), 5,09 - 4,80 (m, 2H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,84 - 3,61 (m, 3H), 3,46 - 3,24 (m, 2H), 3,14 - 2,79 (m, 2H), 1,81 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 1,72 - 1,43 (m, 2H), 1,33 - 1,32 (m, 2H), 0,97 (br, 1H)</p>	535
----	--	---	---	-----

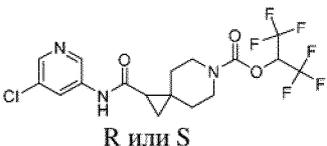
58	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,74 - 8,71 (m, 1H), 5,76 (br, 1H), 5,09 - 4,80 (m, 2H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,84 - 3,61 (m, 3H), 3,46 - 3,24 (m, 2H), 3,14 - 2,79 (m, 2H), 1,81 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 1,72 - 1,43 (m, 2H), 1,33 - 1,32 (m, 2H), 0,97 (br, 1H)</p>	535
59	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

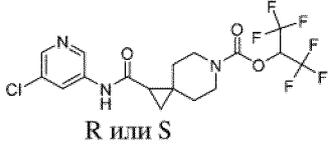
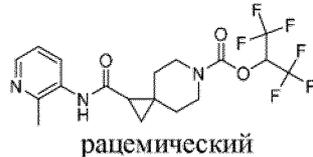
60	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 9,30 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 5,84 (br, 1H), 5,00 - 4,55 (m, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,85 (br, 2H), 3,74 - 3,54 (m, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 3,22 - 3,01 (m, 2H), 1,81 (br, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,48 (br, 2H), 0,94 (br, 1H)</p>	467
----	---	--	--	-----

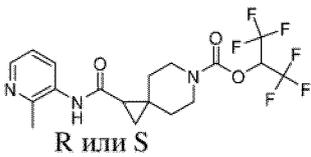
61	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 9,30 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 5,84 (br, 1H), 5,00 - 4,55 (m, 2H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,85 (br, 2H), 3,74 - 3,54 (m, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 3,22 - 3,01 (m, 2H), 1,81 (br, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,48 (br, 2H), 0,94 (br, 1H)</p>	467
62	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

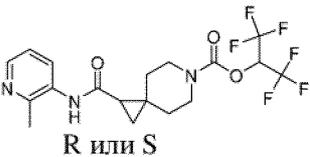
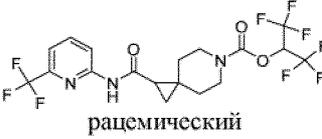
<p>63</p>	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,36 (s, 1H), 5,77 (br, 1H), 4,89 - 4,56 (m, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,84 - 3,57 (m, 3H), 3,46 - 3,31 (m, 2H), 3,08 - 2,89 (m, 2H), 2,23 - 2,18 (m, 1H), 1,82 - 1,77 (m, 2H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,58 - 1,52 (m, 1H), 1,41 (s, 2H), 1,13 - 1,07 (m, 4H), 0,94 - 0,90 (m, 1H)</p>	<p>507</p>
------------------	---	--	---	------------

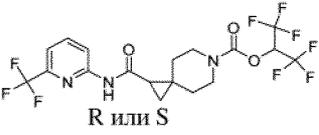
64	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,36 (s, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,89 - 4,55 (m, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,87 - 3,58 (m, 3H), 3,45 - 3,30 (m, 2H), 3,08 - 2,88 (m, 2H), 2,22 - 2,19 (m, 1H), 1,81 - 1,63 (m, 3H), 1,57 - 1,52 (m, 1H), 1,41 (s, 2H), 1,12 - 1,06 (m, 4H), 0,93 - 0,90 (m, 1H)</p>	507
65	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((5-хлорпиримидин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

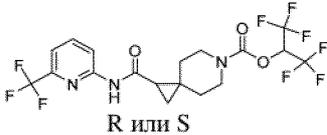
66	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((5-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,42 (s, 1H), 8,33 - 8,32 (m, 2H), 7,84 - 7,82 (m, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 1,86 (br, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,46 - 1,39 (m, 2H), 1,08 - 1,05 (m, 1H)</p>	460
----	---	---	---	-----

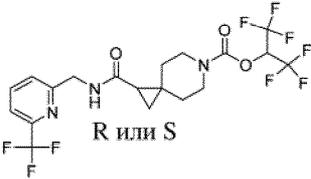
67	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((5-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,54 (br, 1H), 5,80 - 5,76 (m, 1H), 3,76 - 3,73 (m, 1H), 3,66 - 3,62 (m, 1H), 3,53 - 3,49 (m, 2H), 1,87 (br, 2H), 1,68 - 1,63 (m, 1H), 1,57 - 1,54 (m, 1H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,09 - 1,06 (m, 1H)</p>	460
68	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

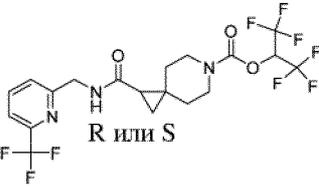
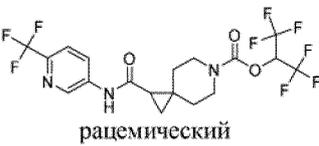
69	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,31 (s, 1H), 8,19 (br, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 5,81 - 5,75 (m, 1H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,88 (br, 2H), 1,65 - 1,60 (m, 2H), 1,48 (br, 1H), 1,40 (s, 1H), 1,04 (s, 1H)</p>	440
----	--	---	--	-----

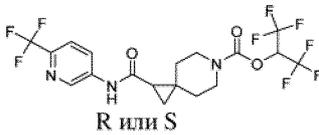
70	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,31 (s, 1H), 8,18 (br, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 5,81 - 5,75 (m, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,89 - 1,88 (m, 2H), 1,64 - 1,60 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (s, 2H), 1,04 (s, 1H)</p>	440
71	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

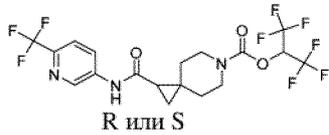
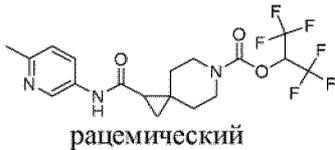
72	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,79 - 5,70 (m, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 3H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,58 - 1,53 (m, 3H), 1,44 - 1,41 (m, 1H), 1,08 - 1,04 (m, 1H)</p>	494
----	---	--	--	-----

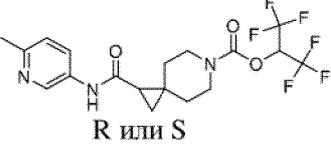
73	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 5,79 - 5,76 (m, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 3,62 - 3,51 (m, 3H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,70 - 1,53 (m, 3H), 1,44 - 1,41 (m, 1H), 1,09 - 1,06 (m, 1H)</p>	494
74	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

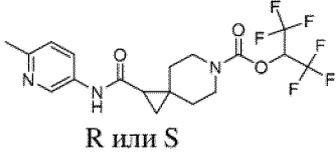
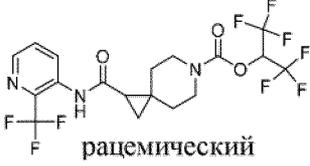
75	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,87 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (br, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,54 - 1,49 (m, 3H), 1,29 (br, 1H), 0,94 - 0,91 (m, 1H)</p>	508
----	--	---	---	-----

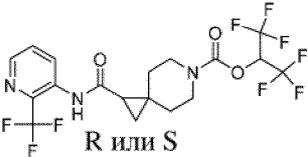
76	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,87 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (br, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 4,73 - 4,59 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,54 - 1,49 (m, 3H), 1,29 (br, 1H), 0,94 - 0,91 (m, 1H)</p>	508
77	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

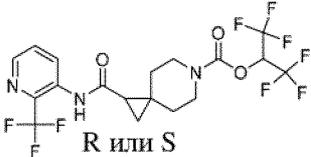
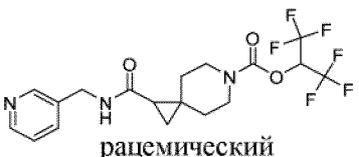
78	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 1,88 (br, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,61 - 1,57 (m, 1H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,11 - 1,08 (m, 1H)</p>	494
----	---	---	---	-----

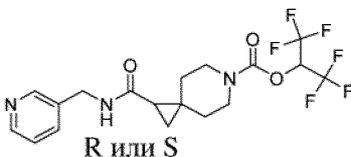
79	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 1,88 - 1,83 (m, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,60 - 1,57 (m, 1H), 1,47 - 1,41 (m, 2H), 1,10 - 1,07 (m, 1H)</p>	494
80	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

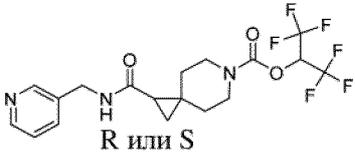
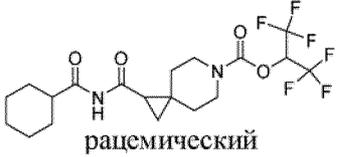
<p>81</p>	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p style="text-align: center;">R или S</p>	<p>δ 8,44 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 3,72 - 3,69 (m, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,88 (br, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,02 - 1,00 (m, 1H)</p>	<p>440</p>
------------------	--	---	---	------------

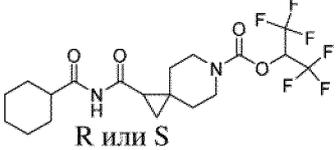
82	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,44 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 3,72 - 3,68 (m, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,88 (br, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,02 - 0,99 (m, 1H)</p>	440
83	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(\pm)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

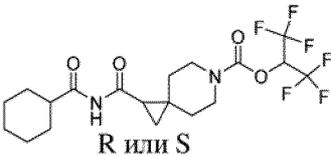
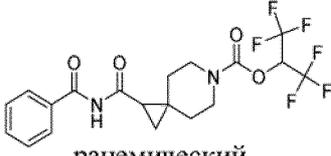
84	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,63 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 1,87 (br, 2H), 1,68 - 1,51 (m, 3H), 1,41 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 1,12 - 1,08 (m, 1H)</p>	494
----	---	--	--	-----

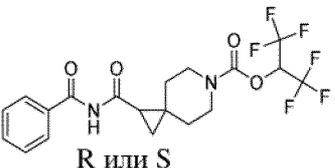
85	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 1,87 (br, 2H), 1,68 - 1,51 (m, 3H), 1,41 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 1,12 - 1,08 (m, 1H)</p>	494
86	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

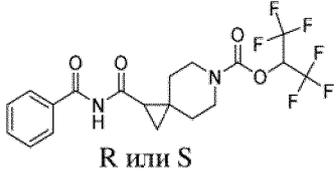
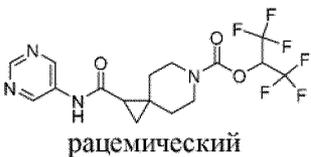
87	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,67 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,79 - 5,74 (m, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,52 - 3,34 (m, 3H), 1,82 (br, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,30 (s, 1H), 0,93 - 0,90 (m, 1H)</p>	440
----	--	--	---	-----

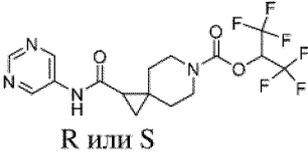
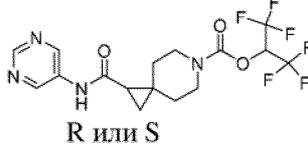
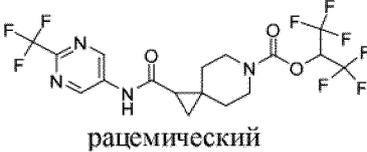
88	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,56 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 - 7,31 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 3H), 1,82 (br, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 1H), 1,42 - 1,38 (m, 2H), 1,31 (s, 1H), 0,93 - 0,90 (m, 1H)</p>	440
89	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

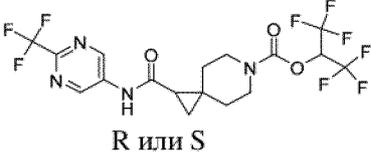
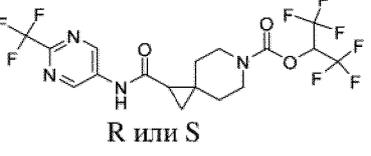
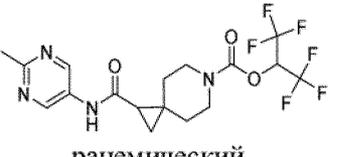
<p>90</p>	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,12 (s, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 3,78 - 3,61 (m, 3H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,64 (br, 1H), 2,40 (br, 1H), 1,95 - 1,93 (m, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 4H), 1,58 - 1,44 (m, 4H), 1,38 - 1,21 (m, 3H), 1,03 (t, J = 5,2 Гц, 1H)</p>	<p>481 [M+N a]⁺</p>
-----------	--	--	---	--------------------------------

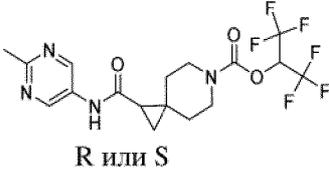
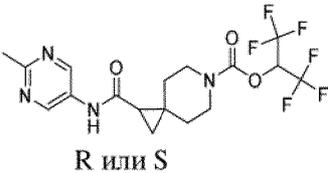
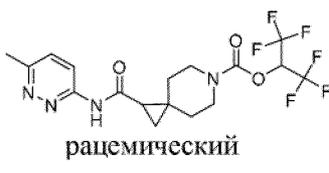
<p>91</p>	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,02 (s, 1H), 5,81 - 5,75 (m, 1H), 3,77 - 3,61 (m, 3H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,64 (br, 1H), 2,39 (br, 1H), 1,95 - 1,92 (m, 2H), 1,87 - 1,84 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 4H), 1,57 - 1,44 (m, 4H), 1,38 - 1,24 (m, 3H), 1,03 (t, J = 5,2 Гц, 1H)</p>	<p>481 [M+N a]⁺</p>
<p>92</p>	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

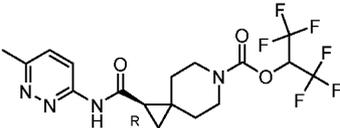
93	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,80 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 5,83 - 5,74 (m, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,98 (t, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,61 - 1,52 (m, 2H), 1,10 (t, 1H) J = 7,6 Гц, J = 6,4 Гц, J = 6,0 Гц</p>	<p>475 [M+N a]⁺</p>
----	--	---	--	------------------------------------

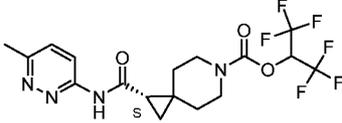
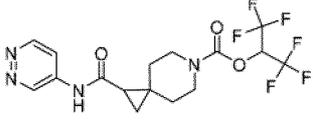
94	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>Р или S</p>	<p>δ 8,78 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 2H), 5,83 - 5,74 (m, 1H), 3,87 - 3,82 (m, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,98 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,61 - 1,52 (m, 2H), 1,10 (t, J = 6,0 Гц, 1H)</p>	<p>475 [M+N a]⁺</p>
95	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

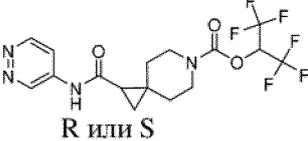
96	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 9,00 (br, 3H), 7,48 (s, 1H), 5,90 - 5,68 (m, 1H), 3,90 - 3,31 (m, 4H), 1,99 - 1,71 (m, 3H), 1,67 - 1,40 (m, 3H), 1,23 - 1,00 (m, 1H)</p>	427
97	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 9,00 (br, 3H), 7,57 (s, 1H), 5,90 - 5,65 (m, 1H), 3,82 - 3,32 (m, 4H), 1,97 - 1,40 (m, 6H), 1,30 - 0,97 (m, 1H)</p>	427
98	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

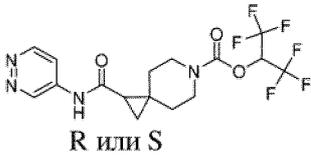
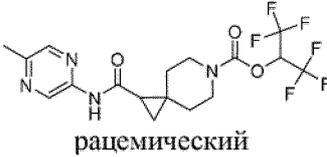
99	Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p style="text-align: center;">R или S</p>	δ 9,16 (s, 2H), 7,62 (br, 1H), 5,90 - 5,60 (m, 1H), 3,92 - 3,31 (m, 4H), 1,90 - 1,45 (m, 6H), 1,35 - 1,00 (m, 1H)	495
100	Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p style="text-align: center;">R или S</p>	δ 9,16 (s, 2H), 7,62 (br, 1H), 5,88 - 5,68 (m, 1H), 3,92 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,31 (m, 2H), 1,90 - 1,45 (m, 6H), 1,24 - 1,07 (m, 1H)	495
101	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p style="text-align: center;">рацемический</p>		

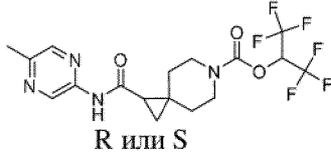
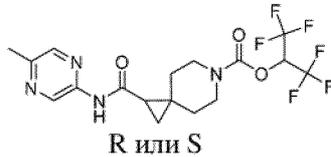
102	Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p style="text-align: center;">R или S</p>	δ 9,05 – 8,82 (m, 2H), 8,02 – 7,79 (m, 1H), 5,84 – 5,65 (m, 1H), 3,78 – 3,41 (m, 4H), 2,80 – 2,69	441
103	Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p style="text-align: center;">R или S</p>	δ 9,05 – 8,82 (m, 2H), 8,02 – 7,79 (m, 1H), 5,84 – 5,65 (m, 1H), 3,78 – 3,41 (m, 4H), 2,80 – 2,69	441
104	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p style="text-align: center;">рацемический</p>		

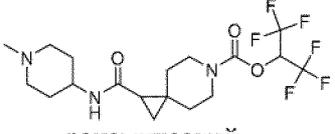
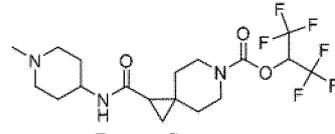
105	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 11,90 – 11,67 (m, 1H), 8,68 – 8,46 (m, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 1H), 5,82 – 5,66 (m, 1H), 3,75 – 3,53 (m, 3H), 3,44 – 3,24 (m, 1H), 2,67 – 2,58 (m, 3H), 1,90 (dq, J = 7,8, 5,0, 4,1 Гц, 2H), 1,82 – 1,54 (m, 2H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 1,31 – 1,24 (m, 1H), 1,10 (dd, J = 7,9, 4,5 Гц, 1H)</p>	441
-----	--	--	--	-----

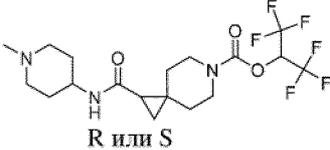
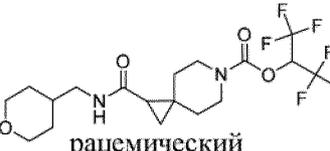
106	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 11,90 – 11,67 (m, 1H), 8,68 – 8,46 (m, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 1H), 5,82 – 5,66 (m, 1H), 3,75 – 3,53 (m, 3H), 3,44 – 3,24 (m, 1H), 2,67 – 2,58 (m, 3H), 1,90 (dq, J = 7,8, 5,0, 4,1 Гц, 2H), 1,82 – 1,54 (m, 2H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 1,31 – 1,24 (m, 1H), 1,10 (dd, J = 7,9, 4,5 Гц, 1H)</p>	441
107	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

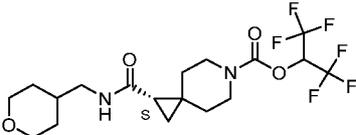
108	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 10,22 (d, J = 33,1 Гц, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,02 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 5,76 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,80 – 3,68 (m, 1H), 3,68 – 3,54 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,07 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 1,85 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,46 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 1,14 (dd, J = 7,9, 4,7 Гц, 1H)</p>	427
-----	---	--	--	-----

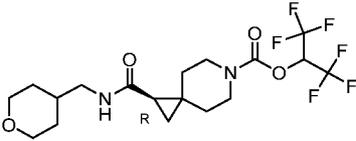
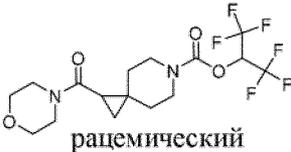
109	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 10,29 (d, J = 27,8 Гц, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,02 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 5,81 – 5,72 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,46 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 1,14 (dd, J = 7,8, 4,7 Гц, 1H)</p>	427
110	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

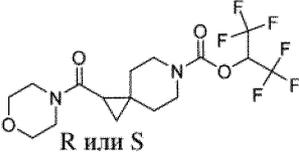
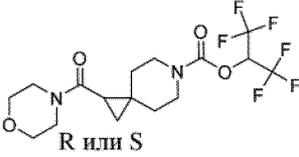
111	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 9,39 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 3,70 (d, J = 11,5, 1H), 3,56 (d, J = 5,9 Гц, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,56 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 1,43 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 1,08-1,01 (m, 1H)</p>	441
112	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 9,39 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 3,70 (d, J = 11,5, 1H), 3,56 (d, J = 5,9 Гц, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,56 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 1,43 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 1,08-1,01 (m, 1H)</p>	441

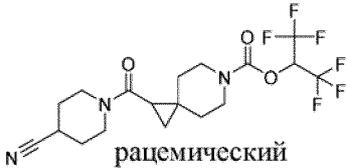
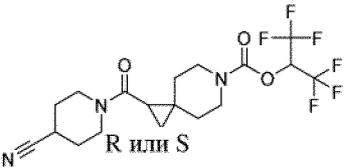
113	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p style="text-align: center;">рацемический</p>		
114	Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p style="text-align: center;">R или S</p>	(Метанол- <i>d</i> ₄) δ 6,27 – 6,00 (m, 1H), 3,93 – 3,51 (m, 4H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,56 – 2,42 (m, 5H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,80 – 1,69 (m, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 4H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 1,22 – 1,13 (m, 1H), 0,95 – 0,85 (m, 1H)	446

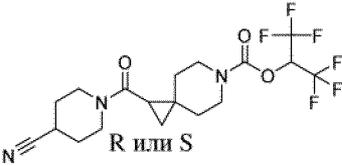
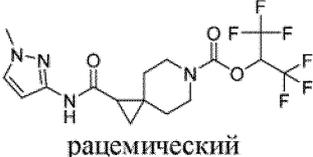
115	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>(Метанол-d_4) δ 6,27 – 6,00 (m, 1H), 3,93 – 3,51 (m, 4H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,56 – 2,42 (m, 5H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,80 – 1,69 (m, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 4H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 1,22 – 1,13 (m, 1H), 0,95 – 0,85 (m, 1H)</p>	446
116	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

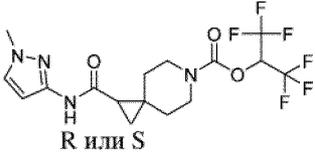
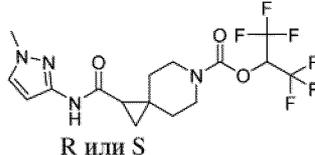
117	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 5,81 – 5,67 (m, 2H), 4,06 – 3,92 (m, 2H), 3,73 – 3,42 (m, 4H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,27 – 3,10 (m, 2H), 1,87 – 1,69 (m, 3H), 1,65 – 1,49 (m, 3H), 1,45 – 1,22 (m, 4H), 0,92 – 0,81 (m, 1H)</p>	447
-----	--	--	--	-----

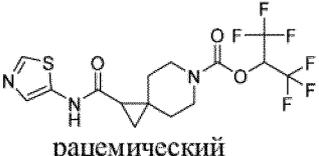
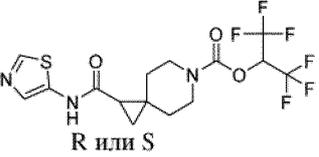
118	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 5,81 – 5,67 (m, 2H), 4,06 – 3,92 (m, 2H), 3,73 – 3,42 (m, 4H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,27 – 3,10 (m, 2H), 1,87 – 1,69 (m, 3H), 1,65 – 1,49 (m, 3H), 1,45 – 1,22 (m, 4H), 0,92 – 0,81 (m, 1H)</p>	447
119	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

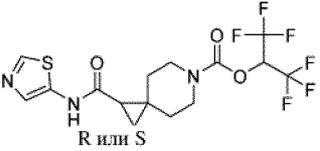
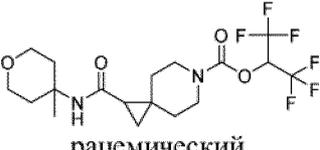
120	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 5,85 – 5,63 (m, 1H), 3,85 – 3,52 (m, 10H), 3,48 – 3,28 (m, 2H), 1,79 – 1,58 (m, 3H), 1,62 – 1,49 (m, 1H), 1,45 – 1,29 (m, 2H), 0,94 – 0,81 (m, 1H)</p>	419
121	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 5,85 – 5,63 (m, 1H), 3,85 – 3,52 (m, 10H), 3,48 – 3,28 (m, 2H), 1,79 – 1,58 (m, 3H), 1,62 – 1,49 (m, 1H), 1,45 – 1,29 (m, 2H), 0,94 – 0,81 (m, 1H)</p>	419

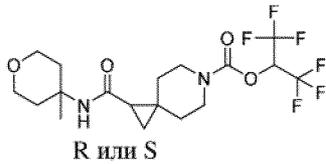
122	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p>рацемический</p>		
123	Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат		δ 5,91 – 5,66 (m, 1H), 3,98 – 3,49 (m, 6H), 3,49 – 3,24 (m, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 1H), 2,08 – 1,81 (m, 4H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,55 – 1,46 (m, 1H), 1,42 – 1,27 (m, 2H), 0,95 – 0,72 (m, 1H)	442

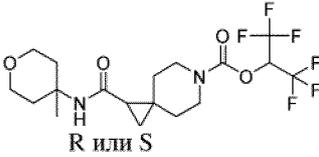
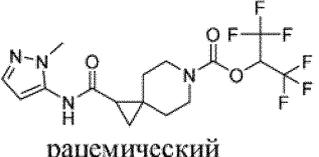
124	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 5,91 – 5,66 (m, 1H), 3,98 – 3,49 (m, 6H), 3,49 – 3,24 (m, 2H), 3,03 – 2,82 (m, 1H), 2,08 – 1,81 (m, 4H), 1,81 – 1,60 (m, 3H), 1,55 – 1,46 (m, 1H), 1,42 – 1,27 (m, 2H), 0,95 – 0,72 (m, 1H)</p>	442
125	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(\pm)-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

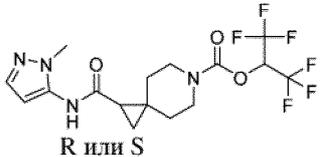
126	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,33 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,85 - 5,71 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,70 - 3,42 (m, 4H), 1,92 - 1,76 (m, 2H), 1,61 - 1,44 (m, 3H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 1,06 - 0,93 (m, 1H)</p>	429
127	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,26 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,84 - 5,72 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,62 - 3,59 (m, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 3H), 1,41 - 1,33 (m, 1H), 1,04 - 0,96 (m, 1H)</p>	429

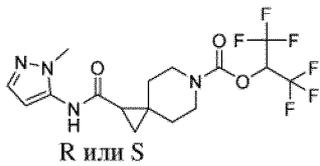
128	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p>рацемический</p>		
129	Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p>R или S</p>	δ 9,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,17 - 7,59 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,98 - 3,24 (m, 4H), 2,01 - 1,79 (m, 2H), 1,75-1,38 (m, 4H), 1,12 (s, 1H)	431

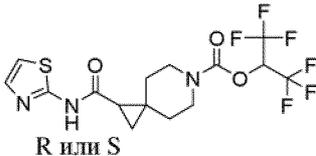
130	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 9,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,87 - 5,68 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 3H), 1,97 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 1,49 - 1,40 (m, 2H), 1,16 - 1,08 (m, 1H)</p>	431
131	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

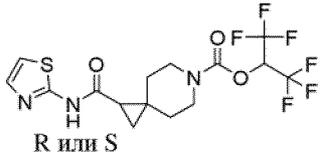
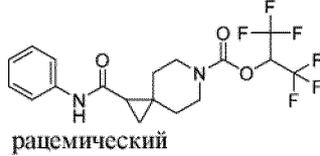
132	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 5,84 – 5,68 (m, 1H), 5,40 – 5,32 (m, 1H), 3,78 – 3,46 (m, 8H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 4H), 1,65 – 1,52 (m, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 4H), 1,43 – 1,31 (m, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 0,86 – 0,73 (m, 1H)</p>	447
-----	--	---	--	-----

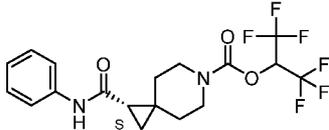
133	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 5,84 – 5,68 (m, 1H), 5,40 – 5,32 (m, 1H), 3,78 – 3,46 (m, 8H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 4H), 1,65 – 1,52 (m, 1H), 1,50 – 1,43 (m, 4H), 1,43 – 1,31 (m, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 0,86 – 0,73 (m, 1H)</p>	447
134	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

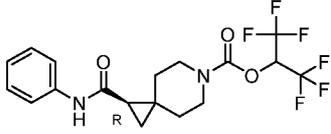
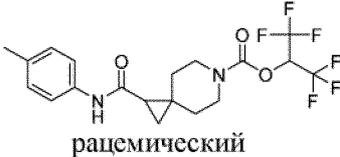
135	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>(DMSO- d_6) δ 10,15 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,64 - 6,51 (m, 1H), 6,16 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63 - 3,44 (m, 3H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,77 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,35 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 1H), 1,03 - 0,91 (m, 1H)</p>	429
-----	--	---	--	-----

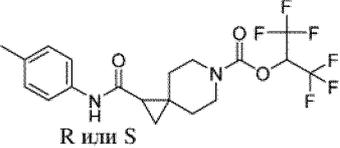
136	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>(DMSO- d_6) δ10,15 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,63 - 6,53 (m, 1H), 6,16 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,62 - 3,41 (m, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H), 1,75 - 1,56 (m, 2H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,14 - 1,06 (m, 1H), 1,01 - 0,94 (m, 1H)</p>	429
137	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

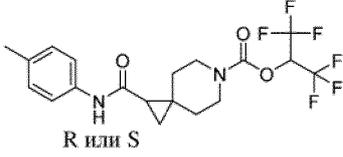
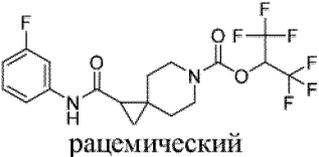
138	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 12,0 – 11,89 (m, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,62 – 3,46 (m, 3H), 2,02 – 1,75 (m, 3H), 1,76 – 1,46 (m, 3H), 1,23 – 1,06 (m, 1H)</p>	432
-----	--	--	---	-----

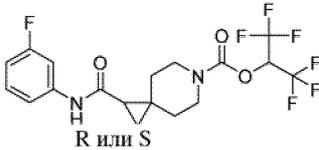
139	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 12,0 – 11,89 (m, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,62 – 3,46 (m, 3H), 2,02 – 1,75 (m, 3H), 1,76 – 1,46 (m, 3H), 1,23 – 1,06 (m, 1H)</p>	432
140	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

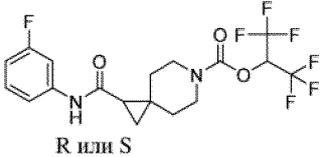
141	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45 – 7,30 (m, 3H), 7,20-7,05 (m, 1H), 5,92 – 5,68 (m, 1H), 3,94 – 3,37 (m, 4H), 1,99-1,83 (m, 2H), 1,74 – 1,56 (m, 1H), 1,56 – 1,42 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 1H)</p>	425
-----	--	--	--	-----

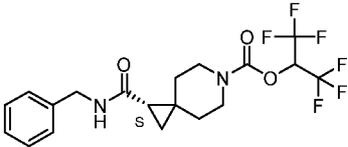
142	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 7,20-7,07 (m, 1H), 5,90 – 5,72 (m, 1H), 3,96 – 3,28 (m, 4H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,79 – 1,56 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,11-0,94 (m, 1H)</p>	425
143	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

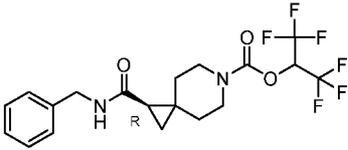
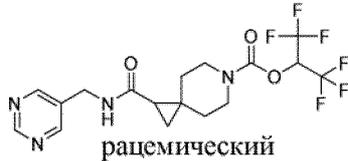
144	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p> δ 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 5,84 – 5,74 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,63 – 3,47 (m, 3H), 2,36 – 2,32 (m, 3H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,66 – 1,55 (m, 1H), 1,53 – 1,46 (m, 2H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 1,01 – 0,96 (m, 1H) </p>	439
-----	--	--	--	-----

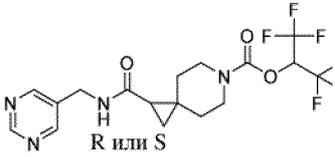
145	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,29 (m, 1H), 7,17 – 7,12 (m, 2H), 5,84 – 5,74 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,63 – 3,47 (m, 3H), 2,36 – 2,32 (m, 3H), 1,93 – 1,83 (m, 2H), 1,66 – 1,55 (m, 1H), 1,53 – 1,46 (m, 2H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 1,01 – 0,96 (m, 1H)</p>	439
146	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

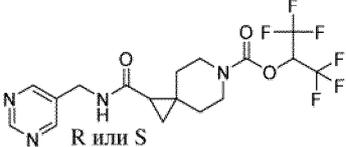
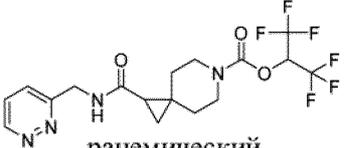
147	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 1H), 6,89 – 6,75 (m, 1H), 5,85 – 5,67 (m, 1H), 3,76 – 3,41 (m, 4H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 1H), 1,54 – 1,44 (m, 2H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 1,13 – 0,90 (m, 1H)</p>	443
-----	--	--	--	-----

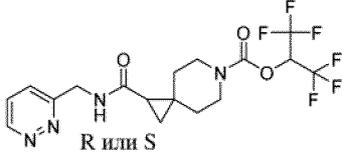
148	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 1H), 6,89 – 6,75 (m, 1H), 5,85 – 5,67 (m, 1H), 3,76 – 3,41 (m, 4H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,70 – 1,57 (m, 1H), 1,54 – 1,44 (m, 2H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 1,13 – 0,90 (m, 1H)</p>	443
149	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

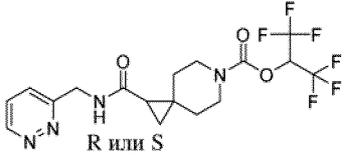
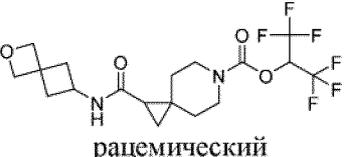
150	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 7,37 (dd, J = 7,8, 6,1 Гц, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 5,85–5,71 (m, 1H), 4,48 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 3,70 – 3,45 (m, 4H), 1,94–1,74 (m, 2H), 1,62 – 1,35 (m, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,04–0,87 (m, 1H)</p>	439
-----	---	--	--	-----

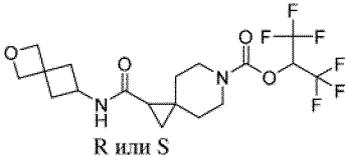
151	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 7,36 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,34-7,29 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,75 – 3,30 (m, 4H), 2,01-1,75 (m, 2H), 1,62-1,27 (m, 4H), 0,98-0,85 (m, 1H)</p>	439
152	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

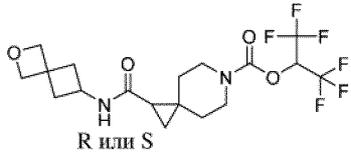
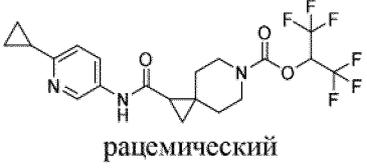
153	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>(DMSO- d_6) δ 9,08 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8,77 - 8,65 (m, 3H), 6,65 - 6,48 (m, 1H), 4,40 - 4,24 (m, 2H), 3,63 - 3,38 (m, 3H), 3,32 - 3,08 (m, 1H), 1,68 - 1,53 (m, 3H), 1,51 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,31 (m, 1H), 1,05 - 0,98 (dd, J = 5,4, 4,1 Гц, 1H), 0,87 - 0,79 (dd, J = 7,8, 3,9 Гц, 1H)</p>	441
-----	--	--	---	-----

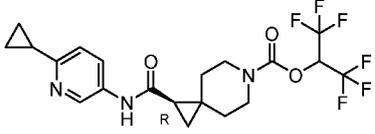
154	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>(DMSO- d_6) δ9,08 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,74 - 8,68 (m, 3H), 6,62 - 6,50 (m, 1H), 4,40 - 4,24 (m, 2H), 3,59 - 3,40 (m, 3H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 1,70 - 1,52 (m, 3H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,43 - 1,29 (m, 1H), 1,04 - 0,98 (m, 1H), 0,86 - 0,80 (m, 1H)</p>	441
155	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((пиридазин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

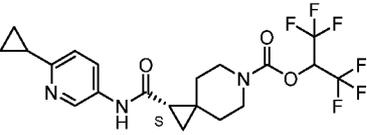
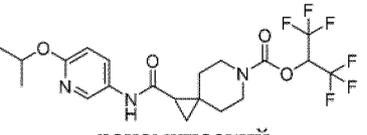
156	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((пиридазин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 9,27 – 9,09 (m, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 5,84 – 5,64 (m, 1H), 4,89 – 4,71 (m, 2H), 3,71 – 3,41 (m, 4H), 1,85 – 1,73 (m, 2H), 1,63 – 1,40 (m, 3H), 1,33 – 1,23 (m, 1H), 0,97 – 0,87 (m, 1H)</p>	441
-----	--	--	---	-----

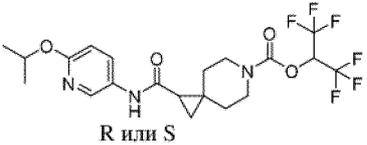
157	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(1S)-1-(((2,3-дигидропиридазин-3-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 9,27 – 9,09 (m, 1H), 7,66 – 7,50 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 5,84 – 5,64 (m, 1H), 4,89 – 4,71 (m, 2H), 3,71 – 3,41 (m, 4H), 1,85 – 1,73 (m, 2H), 1,63 – 1,40 (m, 3H), 1,33 – 1,23 (m, 1H), 0,97 – 0,87 (m, 1H)</p>	441
158	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

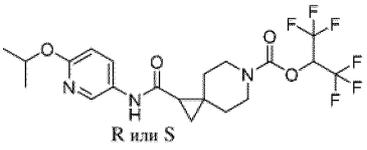
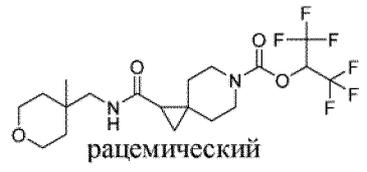
159	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 5,86 – 5,69 (m, 1H), 4,47 – 4,18 (m, 2H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 3,73 – 3,57 (m, 5H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 2,55 – 2,26 (m, 2H), 1,91 – 1,66 (m, 5H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,33 – 1,19 (m, 1H), 0,98 – 0,77 (m, 1H)</p>	445
-----	--	--	---	-----

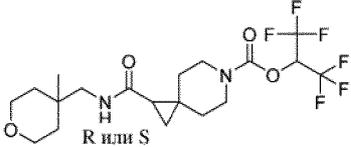
160	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 5,86 – 5,69 (m, 1H), 4,47 – 4,18 (m, 2H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 3,73 – 3,57 (m, 5H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 2,55 – 2,26 (m, 2H), 1,91 – 1,66 (m, 5H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,33 – 1,19 (m, 1H), 0,98 – 0,77 (m, 1H)</p>	445
161	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

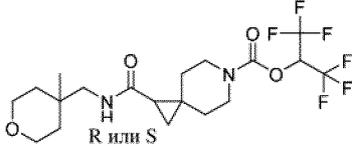
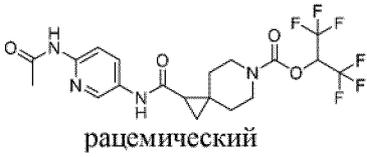
162	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,41 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,84 - 5,72 (m, 1H), 3,78 - 3,45 (m, 4H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 1,07 - 0,94 (m, 5H)</p>	466
-----	--	--	---	-----

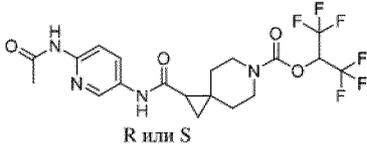
<p>163</p>	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,43 - 8,35 (m, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,85 - 5,71 (m, 1H), 3,79 - 3,44 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,52 - 1,41 (m, 1H), 1,40 - 1,33 (m, 1H), 1,07 - 0,93 (m, 5H)</p>	<p>466</p>
<p>164</p>	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

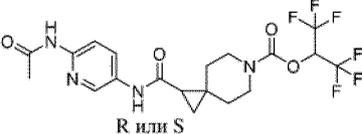
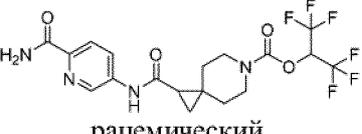
165	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,16 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 1H), 7,67- 7,47 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,85 - 5,71 (m, 1H), 5,31 - 5,17 (m, 1H), 3,79 - 3,45 (m, 4H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 7H), 1,05 - 0,97 (m, 1H)</p>	484
-----	--	--	--	-----

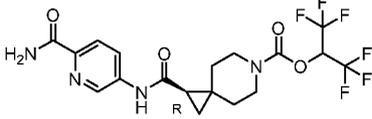
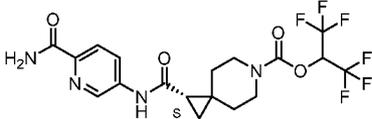
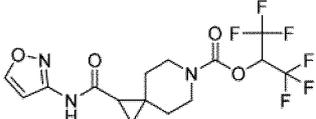
166	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,17 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,46 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,85 - 5,73 (m, 1H), 5,31 - 5,18 (m, 1H), 3,78 - 3,47 (m, 4H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 7H), 1,05 - 0,97 (m, 1H)</p>	484
167	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

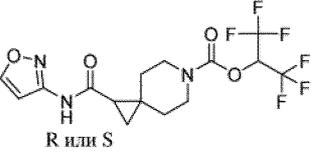
168	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 5,83 - 5,74 (m, 1H), 5,77 - 5,65 (m, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,41 (m, 6H), 3,34 - 3,13 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 3H), 1,66 - 1,47 (m, 3H), 1,45 - 1,24 (m, 5H), 1,03 (s, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 1H)</p>	461
-----	---	--	--	-----

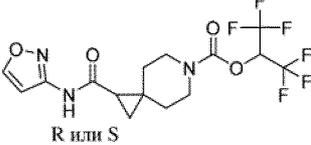
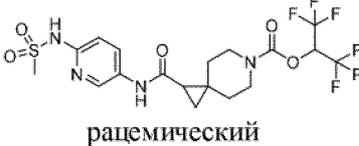
169	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 5,84 - 5,74 (m, 1H), 5,78 - 5,66 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 2H), 3,74 - 3,41 (m, 6H), 3,34 - 3,12 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 3H), 1,66 - 1,51 (m, 3H), 1,48 - 1,24 (m, 5H), 1,03 (s, 3H), 0,93 - 0,85 (m, 1H)</p>	461
170	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

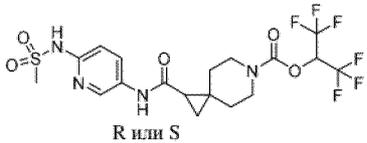
171	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,49 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,45 - 8,30 (m, 1H) 8,15 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,85 - 5,73 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 1H), 1,07 - 0,98 (m, 1H)</p>	483
-----	--	---	---	-----

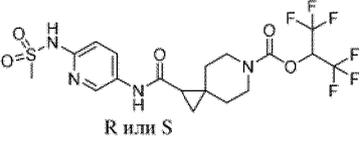
172	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>R или S</p>	<p>δ 8,50 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,43 - 8,29 (m, 1H) 8,15 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 5,84 - 5,72 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,65 - 3,45 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,96 - 1,76 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 1H)</p>	483
173	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

174	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,73 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,85 - 5,46 (m, 2H), 3,85 - 3,38 (m, 4H), 1,88 (s, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,55 - 1,37 (m, 2H), 1,08 (s, 1H)</p>	469
175	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 8,74 (s, 1H), 8,33 - 7,98 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 5,89 - 5,56 (m, 2H), 3,82 - 3,41 (m, 4H), 1,87 (s, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,55 - 1,37 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 1H)</p>	469
176	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>		

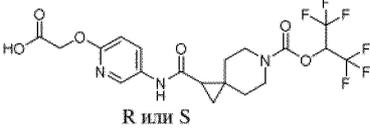
177	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 10,30 (s, 1H), 8,30 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,79 - 5,66 (m, 1H), 3,75 - 3,53 (m, 3H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,69 - 1,48 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 1H), 1,14 - 1,00 (m, 1H)</p>	416
-----	---	--	---	-----

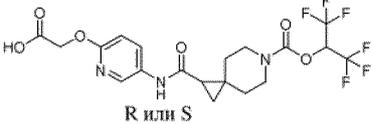
178	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 10,39 (s, 1H), 8,30 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,85 - 5,67 (m, 1H), 3,75 - 3,55 (m, 3H), 3,50 - 3,33 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 3H), 1,69 - 1,50 (m, 2H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 1,15 - 1,01 (m, 1H)</p>	416
179	<p>1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>			

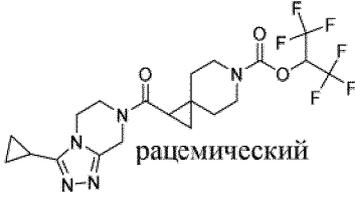
180	<p>Пик 1, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>	 <p>Р или S</p>	<p>δ 10,02 (s, 1H), 8,41 - 8,31 (m, 1H), 8,28 - 8,13 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 5,87 - 5,69 (m, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,45 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,60 - 1,57 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,43 - 1,36 (m, 1H), 1,09 - 1,00 (m, 1H)</p>	519
-----	--	--	--	-----

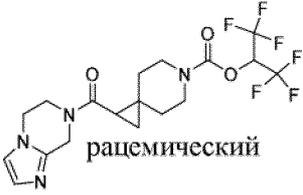
181	<p>Пик 2, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R или S)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат</p>		<p>δ 9,89 (s, 1H), 8,44 - 8,30 (m, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 5,87-5,72 (m, 1H), 3,83 - 3,69 (m, 1H), 3,64 - 3,43 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,61 - 1,57 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,42 - 1,38 (m, 1H), 1,12 - 0,96 (m, 1H)</p>	519
-----	--	---	---	-----

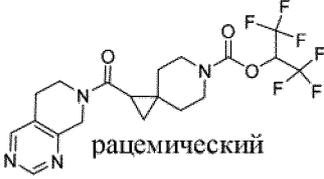
182	(±)-2-((5-(6- (((1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил)окси)карбонил)-6- азаспиро[2.5]октан-1- карбоксамидо)пириди н-2-ил)окси)уксусная кислота	 <p>рацемический</p>		
------------	---	--	--	--

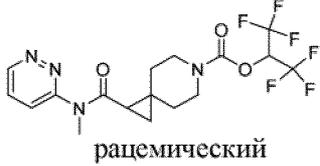
183	<p>Пик 1, (R или S)-2-((5-(6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)окси)уксусная кислота</p>		<p>(DMSO- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 1H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 6,59 - 6,45 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,59 - 3,58 (m, 1H), 3,55 - 3,52 (m, 1H), 3,33 - 3,18 (m, 2H), 1,79 (dd, $J = 7,9, 5,4$ Гц, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,34 (m, 2H), 1,11 - 1,06 (m, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 1H)</p>	500
-----	--	---	---	-----

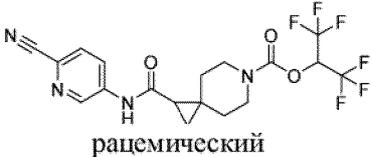
184	<p>Пик 2, (R или S)-2-((5-(6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)окси)уксусная кислота</p>	 <p style="text-align: center;">R или S</p>	<p>(DMSO- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,62 - 6,46 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 3H), 3,35 - 3,23 (m, 2H), 1,79 (dd, J = 7,9, 5,4 Гц, 1H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,53 - 1,34 (m, 2H), 1,11 - 1,06 (m, 1H), 0,92 (dd, J = 7,9, 4,1 Гц, 1H)</p>	500
-----	--	--	--	-----

185	<p>1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил-(±)-1-(3- циклопропил-5,6,7,8- тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4,3- а]пирозин-7- карбонил)-6- азаспиро[2.5]октан-6- карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>	<p>δ 5,79 - 5,71 (m, 1H), 5,17 - 4,81 (m, 2H), 4,23 - 3,90 (m, 4H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 3H), 1,56 (br, 2H), 1,38 (br, 2H), 1,25 - 1,07 (m, 4H), 0,98 - 0,89 (m, 1H)</p>	496
-----	---	--	--	-----

186	<p>1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил-(±)-1-(5,6,7,8- тетрагидроимидазо[1,2- а]пирозин-7- карбонил)-6- азаспиро[2.5]октан-6- карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>	<p>δ 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 4,98 - 4,76 (m, 2H), 4,24 (br, 1H), 4,22 - 3,99 (m, 2H), 3,89 (br, 1H), 3,86 - 3,84 (m, 1H), 3,46 - 3,29 (m, 3H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,51 - 1,30 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 1H)</p>	455
-----	--	--	--	-----

187	<p>1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил-(±)-1-(5,6,7,8- тетрагидропиридо[3,4- d]пиримидин-7- карбонил)-6- азаспиро[2.5]октан-6- карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>	<p>[?] 9,04 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 5,00 - 4,66 (m, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,84 - 3,46 (m, 3H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 3H), 1,53 - 1,49 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 0,94 - 0,90 (m, 1H)</p>	467
-----	---	--	--	-----

188	<p>1,1,1,3,3,3- Гексафторпропан-2- ил-(±)-1- (метил(пиридазин-3- ил)карбамоил)-6- азаспиро[2.5]октан-6- карбоксилат</p>	 <p>рацемический</p>	<p>[?] 9,07 (s, 1H), 7,76 - 7,74 (m, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 5,81 - 5,75 (m, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,74 - 1,57 (m, 3H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 0,91 (br, 1H)</p>	441
-----	---	--	--	-----

189	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-цианопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	 <p style="text-align: center;">рацемический</p>	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,94 – 10,79 (m, 1H), 8,91 – 8,77 (m, 1H), 8,36 – 8,16 (m, 1H), 8,08 – 7,88 (m, 1H), 6,66 – 6,46 (m, 1H), 3,66 – 3,44 (m, 3H), 3,32 – 3,24 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,74 – 1,43 (m, 4H), 1,19 – 0,95 (m, 2H)	451
-----	--	--	--	-----

Пример 190. II. Биологическая оценка

[00285] Соединения тестировали для оценки их активности в отношении MAGL с применением следующих *in vitro* и *in vivo* анализов.

Определение характеристик белка на основе конкурентной активности *in vitro*

- 5 [00286] Протеомы мембран клеток человека PC3 (50 мкл, общая концентрация белка 2,0 мг/мл) предварительно инкубировали с различными концентрациями ингибиторов при 37°C. Через 30 мин добавляли зонд ABPP JW912-Bodipy (1,0 мкл, 50 мкМ в DMSO) и смесь инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию гасили загрузочным
- 10 буфером SDS (15 мкл - 4X) и анализировали с помощью SDS-PAGE. После визуализации геля активность серингидролазы определяли путем измерения интенсивности флуоресценции полос геля, соответствующих MAGL, с применением программного обеспечения ImageJ 1.43u. Значения интенсивности преобразовывали в процентное значение ферментативной активности с помощью нормализации по отношению к

контролям с DMSO. Значения IC₅₀ определяли с помощью аппроксимации процентных значений ферментативной активности по отношению к нелинейно регрессионной, 4-параметрической, сигмоидальной функции зависимости доза-ответ в Prism GraphPad.

***In vitro* анализ ферментативной активности на основе конкурентного гидролиза субстрата**

[00287] Лизаты клеток НЕК293, экспрессирующих рекомбинантный человеческий фермент MAGL, и субстрат 4-нитрофенилацетат (pNPA) разбавляли по отдельности в 50 мМ HEPES (pH 7,0), содержащем 200 мМ KCl и 1 мМ EDTA. Лизаты (50 мкл, ~1,2 мкг общего белка) предварительно инкубировали с различными концентрациями ингибиторов при 25°C. Через 10 30 мин добавляли 2X субстрат pNPA (50 мкл, 2,5 мМ) и контролировали скорость оборота субстрата путем измерения увеличения абсорбции при длине волны 405 нм в течение 20 минут при 25°C с помощью планшет-ридера Biotek Neo2. Среднее значение скорости преобразовывали в процентное значение ферментативной активности после вычитания фоновых значений и нормализации по отношению к контролям с DMSO. Значения IC₅₀ 15 определяли с помощью аппроксимации процентных значений ферментативной активности по отношению к нелинейно регрессионной, 4-параметрической, сигмоидальной функции зависимости доза-ответ в Prism GraphPad.

In vivo

[00288] Ингибиторы вводили C57Bl/6J дикого типа посредством кормления через 20 желудочный зонд в среде-носителе из полиэтиленгликоля. Каждое животное умерщвляли через 4 ч после введения и получали и анализировали протеомы головного мозга в соответствии с ранее установленными способами (см. Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. и Long, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

[00289] Соединения проявляли активность в анализах, описанных в данном документе, как 25 указано в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1

Пр.	MAGL % инг. 1 мкМ (человеческие PC3)	MAGL IC ₅₀ (мкММ) (человеческие НЕК293)	MAGL IC ₅₀ (мкММ) (человеческие PC3)	% инг. MAGL 5 мг/кг (мышь)
2	100	0,00289	0,002	100
3	100	0,435	0,127	
5	100	0,553	0,18	0

201

6	100	0,00826	0,0046	100
8			0,0657	100
9			0,727	
11	100	0,0993	0,032	
12	100	0,102		
14			0,013	
15			1	
17	100	0,00421	0,001	
18	100	0,053	0,039	
20			0,029	0
21			0,317	
23			0,2	
24			0,0024	90
26			0,016	
27			0,056	
29			0,003	
30			0,39	
32			0,25	
33			0,0022	
34	100	0,148		
36			0,0051	0
37			0,0011	25
39	90	0,319	0,29	
40	100	0,00343	0,0027	100
42	100	0,243		
43	100	0,244	0,04	100
45	100	0,06	0,014	
46	100	0,133		
48	100	0,139		
49	100	0,003		
51	100	0,0232	0,0048	
52	100	0,155		
54	100	0,111		

55	100	0,028		
57	100	0,00473	0,0017	
58	100	0,138	0,049	
60	100	0,0854	0,036	
61	75	0,684		
63	100	0,0169	0,007	
64	100	0,103		
66	100	0,00102	0,0042	
67	100	0,0485		
69	100	0,0136		
70	75	0,985		
72	100	0,00617		
73	100	0,0003		
75	100	0,00911		
76	100	0,00241	0,0035	
78	100	0,00299	0,008	
79	50	0,851		
81	100	0,000864	0,00087	25
82	100	0,118		
84	100	0,0101	0,0089	
85	100	0,167	0,099	
87	100	0,463	0,2	
88	100	0,0718	0,0325	
90	100	0,00579	0,0047	
91	100	0,00599	0,0037	
93	100	0,00284		
94	100	0,00323	0,0051	
96	100	0,0489	0,0193	100
97	90	1,38	0,2	
99	100	0,00552	0,0097	
100	75	0,736		
102			0,15	
103			0,0033	50

105			0,1	
106			0,001	0
108			0,013	75
109			0,57	
111			0,074	
112			0,0042	75
114			2,6	
115			0,56	
117			0,0047	100
118			0,29	
120			0,3	
121			0,42	
123			0,16	
124			0,67	
126			0,23	
127			0,019	75
129			0,012	50
130			0,27	
132			0,027	100
133			1,6	
135			0,015	100
136			0,34	
138			0,001	75
139			0,11	
141			0,00091	
142			0,13	
144			0,0052	
145			0,27	
147			0,0018	
148			0,091	
150			0,0031	
151			0,031	
153			0,077	

154			0,86	
156			0,45	
157			0,23	
159			0,043	
160			0,59	
162			0,16	
163			0,001	
165			0,0014	
166			0,13	
168			0,0074	
169			0,21	
171			0,0025	
172			0,13	
174			0,22	
175			0,0014	
177			0,29	
178			0,0027	
180			0,28	
181			0,0305	
183			0,39 (крыса)	
184			1,4	
185	90	0,862	0,4	
186	100	0,168		
187	100	0,143	0,11	
188	100	0,249	0,12	
189			0,0033 (крыса)	

Пример 191. Эффекты неотложного лечения в модели воспалительной боли на крысиной лапе с применением формалина

[00290] В модели крысиной лапы с применением формалина формалин вводят в правую лапу крысы с целью вызывания боли (наблюдаемой по продолжительности и частоте вылизывания задней лапы). Тестовые соединения вводят с целью оценки их эффективности

в отношении снижения частоты вылизывания задней лапы, что предполагает толкование как облегчение боли у пациентов, такой как острая и/или хроническая боль.

Экспериментальный протокол

5 [00291] Самцов крыс Sprague Dawley разделяли на три когорты с обеспечением возможности тестирования на оборудовании Laboras™, проводимого в течение трех дней, в сбалансированном плане с получением групп обработки по 10. В день проведения исследования самцов крыс Sprague Dawley взвешивали, их хвосты маркировали и им перорально вводили среду-носитель, тестовое соединение (0,1, 0,3, 0,6, 1, 3 или 10 мг/кг) или прегабалин (30 мг/кг) за 4 ч до теста с применением объема дозирования 5 мл/кг. Для 10 примера 6 применяемая среда-носитель представляла собой 0,5% метилцеллюлозу в воде, и для примера 8 среда-носитель представляла собой 20% HP- β -CD. Не более чем шести животным одновременно вводили дозу. Через 4 ч крысам вводили внутripодошвенную инъекцию 50 мкл 2,5% об/об раствора формалина в правую заднюю лапу. Крыс немедленно помещали в клетки Laboras™ и начинали сбор данных. Основными показателями, 15 зафиксированными с помощью Laboras™, для модели лапы с применением формалина являются продолжительность и частота вылизывания задней лапы. Двигательную активность также отмечали как максимальную скорость, среднюю скорость при движении или в течение всего промежутка времени и пройденного расстояния. Через 40 мин, когда завершили сбор данных, крыс извлекали из клеток.

20 [00292] После извлечения из тестовых клеток крыс подвергали анестезии газообразным анестетиком изофлураном (5% об/об изофлурана в кислороде) и собирали образцы крови путем пункции сердца. Затем извлекали головной мозг, промывали в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS), рассекали пополам и замораживали отдельно в жидком азоте.

Анализ данных / статистика

25 [00293] Данные анализировали с помощью программного обеспечения Statistica (TIBCO, США, версия 11.1). Все данные выражали как средние значения \pm стандартная ошибка среднего (sem) с точностью до одного десятичного знака. Данные представляют как общую активность между 0 и 10 минутами (ранняя фаза) и между 10 и 30 минутами (отсроченная фаза воспаления), а также как данные о динамике во времени с промежутком по 5 мин на 30 протяжении всех 40 минут сбора данных.

Данные о динамике во времени анализировали с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA), сопровождаемого однофакторными ANOVA в каждый момент времени и последующими апостериорными критериями Даннета. Раннюю

и отсроченную фазы воспаления этих данных анализировали с помощью однофакторных ANOVA и апостериорных критериев Даннета.

Выбросы определяли как значения, отклоняющиеся более чем на два стандартных отклонения, и исключали для данных 0-10 мин и 10-30 мин, а также для данных динамики во времени. Уровень значимости установили на $p < 0,05$.

[00294] Как показано на фиг. 1, введение примера 6 в количестве 0,6 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг показало статистически значимое снижение показателя спонтанной боли (частота вылизывания задней конечности) в ранних и/или поздних фазах теста. Как показано на фиг. 2, введение примера 8 в количестве 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг показало статистически значимое снижение показателя спонтанной боли (частота вылизывания задней конечности) как в ранней, так и в поздней фазах теста, и, в дополнение, пример 8 в количестве 0,3 мг/кг и 0,6 мг/кг продемонстрировал статистически значимое снижение показателя спонтанной боли в поздней фазе.

Пример 192. Оценка эффекта соединений по настоящему изобретению в крысиной модели максимального порога электрошока, моделирующего судороги (MEST)

Экспериментальный протокол

[00295] В модели MEST для индукции тонических судорог применяют низкоинтенсивный электроток высокой частоты и короткой продолжительности. С помощью теста MEST можно идентифицировать противосудорожную активность соединений, которые можно применять при лечении генерализованных припадков.

[00296] Произвольным образом животное относили к группе со средой-носителем, обработки соединением или дозой Ламотриджина.

Животным вводили дозу 5 мл/кг согласно группам обработки ($n = 12$ или 16 /группа) либо среды-носителя (0,5% МС) р.о. для примера 6, среды-носителя (10% HP-b-CD) для примера 8, тестового соединения в количестве 10 мг/кг р.о., время предварительной подготовки составляло 240 мин, или Ламотриджин р.о., время предварительной подготовки составило 360 мин.

Крыс по отдельности оценивали в отношении развития тонической судороги разгибателя задней конечности после однократного электрошока, выпущенного в роговицу, продолжительностью 0,3 секунды с помощью 'способа повышения и понижения' ударного титрования (Kimball AW *et al.*, 1957). Таким образом, первая крыса в группе обработки получала шоковое воздействие при значении тока, соответствующем ожидаемому или предполагаемому значению тока CC_{50} (значение тока, вызывающего тоническую судорогу разгибателя задней конечности у 50% животных). Для последующих животных

интенсивность стимула понижали или повышали с интервалами в $\log 0,06 : 10^{\Delta} (1+x*0,06)$ мА, если предыдущая крыса демонстрировала или не демонстрировала тоническую судорогу разгибателя задней конечности соответственно. Данную процедуру продолжали для всех крыс в группе обработки. Индукцию судорог измеряли как эффект 'все или ничего', оцениваемый как присутствующий (+) или отсутствующий (0) для каждого животного.

[00297] Данные для каждой группы обработки регистрировали как число '+' и '0' на каждом используемом уровне тока и эту информацию затем использовали для расчета значения СС50 (значение тока, вызывающего тоническую судорогу разгибателя задней конечности у 50% животных) \pm стандартная ошибка в соответствии со способом, разработанным Kimball *et al.* (1957). Эффекты лекарственного средства в пересчете на % изменения значений СС50 от таковых в контрольной группе среды-носителя.

Статистический анализ

[00298] Значительные отличия между животными, обработанными лекарственным средством, и контрольными животными оценивали в соответствии с Litchfield и Wilcoxon (1949) или однофакторным ANOVA с последующим критерием множественных сравнений Даннетта.

Результаты

[00299] Результаты свидетельствуют о наличии противосудорожной активности в примере 6 и примере 8 при количестве 10 мг/кг в крысиной MEST (фиг. 3 и фиг. 4, соответственно).

Пример 193. Оценка тестовых соединений в отношении противосудорожной активности в крысиной модели судорог с применением каиновой кислоты

[00300] Каиновая кислота представляет собой аналог нейротрансмиттера возбуждения глутамата и выполняет функцию агониста рецепторов каиновой кислоты. После системного введения каиновая кислота вызывает длительные реакции возбуждения со многими чертами височной эпилепсии человека.

Экспериментальный протокол

[00301] Далее следует способ, с помощью которого можно выявить противосудорожную активность, связанную с глутаматергическим механизмом, описанный Ven-Ari *et al* (Neuroscience, 6, 1361-1391, 1981).

[00302] Крысам, помещенным в отдельные клетки из плексигласа (33 x 21 x 18 см), вводили каиновую кислоту (20 мг/кг, *i.p.*). Случаи появления следующих симптомов отмечали в течение 120-минутного периода через 30 минут после введения каиновой кислоты: клонус передних конечностей, поднятие на задние лапы и поднятие на задние лапы с падением,

клонические судороги, тонические судороги и смерть. Измеряли наличие каждого симптома и значения латентности до первого проявления симптомов. Подсчитывали число клонусов передней конечности.

[00303] В каждой группе исследовали по 12 крыс. Тест проводили частично вслепую.

5 [00304] Тестовые вещества будут оценивать по многократным дозам, вводимым р.о. за 240 минут до теста, и сравнивать с соответствующей контрольной группой среды-носителя (группа 2, с введением 10% HP-b-CD в дистиллированной воде, р.о. за 240 минут до теста).

[00305] Пример 6 оценивали при количестве 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг и пример 8 оценивали при количестве 1, 3 и 10 мг/кг, введенном р.о. за 4 часа до теста, и сравнивали с контрольной группой среды-носителя (с введением 10% HP-b-CD, р.о., за 4 часа до теста).

10 [00306] Диазепам (16 мг/кг), применяемый как референтное вещество, вводили р.о. за 60 минут до теста (0,5% HP-b-CD) и сравнивали с контрольными средами-носителями.

Анализ данных / статистика

[00307] Количественные данные (значения латентности) с тестовым веществом анализировали путем сравнения обработанных групп с контрольной средой-носителем с использованием критерия Крускала-Уоллиса с последующим U-критерием Манна-Уитни. Количественные данные с референтным веществом будут анализировать с применением U-критерия Манна-Уитни.

20 Количественные данные (значения частоты) анализировали путем сравнения обработанных групп с контрольной средой-носителем с применением критериев точной вероятности Фишера.

[00308] Результаты свидетельствуют о явных противосудорожных эффектах для примера 6 в диапазоне доз 0,3-10 мг/кг и для примера 8 в диапазоне доз 1-10 мг/кг в тесте судорог у крысы с применением каиновой кислоты. Интенсивность эффектов для соединений примера 6 и примера 8 при средних и высоких дозах была близка к эффектам, наблюдаемым для референтного вещества, диазепама.

Пример 194. Кр крысы

[00309] У самцов крыс Sprague-Dawley (n = 3, стандартный вес тела) оценивали расположение головного мозга. Вкратце, тестовое соединение составляли в виде простой суспензии в 0,5% НРМС в воде, затем вводили посредством желудочного зонда (5 мг/кг, 5 мл/кг). Через четыре часа после введения дозы крыс умерщвляли и отбирали терминальные образцы крови и головного мозга. Кровь получали путем пункции сердца (0,1 мл) и немедленно добавляли в 0,4 мл CH₃CN для осаждения. Образцы хранили при -75 +/- 15°C до анализа. Образцы ткани головного мозга собирали после полного

обескровливания животных и ткани быстро промывали холодным солевым раствором. После разрезания срезы головного мозга немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при $-75 \pm 15^\circ\text{C}$ до анализа. Образцы крови и головного мозга анализировали с помощью LC/MS/MS с применением оптимизированной аналитической методики.

- 5 Концентрации исследуемых соединений в крови и головном мозге выражали количественно по калибровочным стандартам, согласованным с матрицей. Данные общей концентрации в крови, плазме крови и головном мозге представлены в таблице 2 наряду с рассчитанным K_p в головном мозге (соотношение общей концентрации в головном мозге:общей концентрации в плазме крови), рассчитанным $K_{p,ли}$ в головном мозге (соотношение концентрации несвязанной фракции в головном мозге:концентрации несвязанной фракции в плазме крови), свободными фракциями в плазме крови и головном мозге крысы и профилем распределения между кровью и плазмой крови *in vitro*. Данные общей концентрации в плазме крови рассчитывали из данных общей концентрации в крови с помощью соотношения крови и плазмы крови крысы, которое измеряли *in vitro* (1 мкМ исследуемого соединения). Для определения $K_{p,ли}$ измеряли свободную фракцию в плазме крови и гомогенате головного мозга крысы *in vitro* с помощью стандартного равновесного диализа (1 мкМ тестового соединения и 6 ч установления равновесия относительно буфера с рН 7,4; для анализа плазмы крови крысы 100 мМ исходного раствора диизопропилфторфосфата добавляли в предварительно нагретую плазму крови крысы перед добавлением тестового продукта).

ТАБЛИЦА 2. Представлены значения общей концентрации, K_p и $K_{p,ли}$ в головном мозге (среднее значение, стандартное отклонение от $n = 3$ крысы)

П р.	Общая концентрация в крови (мМ)	Общая концентрация в плазме крови (мМ)	Общая концентрация в головном мозге (мМ)	K_p , головной мозг	$K_{p,ли}$, головной мозг	Свободная фракция в плазме крови крысы	Свободная фракция в головном мозге крысы	Соотношение крови и плазмы крови крысы
2	0,049	0,066	0,199 мкМ	3,01	0,925	0,078	0,024	0,833
6	0,415	0,576	1,78 мкМ	3,09	2,25	0,055	0,040	0,72

8	0,119	0,124	0,255 мк М	2,06	0,801	0,427	0,167	0,96
---	-------	-------	---------------	------	-------	-------	-------	------

Пример 195. Растворимость (кинетическая)

[00310] Кинетическую растворимость тестовых продуктов определяли в PBS при pH 2,0 и pH 7,4 в двух повторностях. Исходный раствор тестового соединения в DMSO (10 мМ) инкубировали при к. т. в течение 2 часов со встряхиванием при 1100 об./мин. Затем образец фильтровали с применением вакуумного коллектора, разбавляли и анализировали с помощью LC-MS/MS. Хроматографические условия: колонка (2,0 × 30 мм) Phenomenex Synergi, 4 мкм, Hydro-PR 80A, связанная с предохранительной колонкой; подвижная фаза = 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде; скорость потока = 0,65 мл/мин; температура в колонке = 40°C; объем введения: 3 мкл.

Время (мин)	0	0,8	1,1	1,2	1,4
%А	5	100	100	5	5

[00311] Условия масс-спектрометрии: турбоэлектрический источник ионов; модель ионизации ESI; тип сканирования MRM; газ соударения = 6 л/мин; газовая завеса = 30 л/мин; газ распыления = 50 л/мин; вспомогательный газ = 50 л/мин; температура = 500 градусов С; напряжение при ионораспылении = +5500 В (положительный MRM).

[00312] Отфильтрованный раствор анализировали и выражали количественно по стандарту известной концентрации в DMSO с применением UPLC в сочетании с идентификацией и количественным определением пиков по масс-спектру. Значения растворимости тестовых продуктов рассчитывали с применением Microsoft Excel следующим образом (DF представляет собой коэффициент разведения):

$$[Образец] = \frac{Зона_{образец} \times Введенный\ объем_{Std} \times DF_{образец} \times [STD]}{Зона_{Std} \times Введенный\ объем_{образец}}$$

[00313] Данные кинетической растворимости представлены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3. Кинетическая растворимость при значении pH 2 и pH 7,4

Пр.	Растворимость при pH 2 (мкМ)	Растворимость при pH 7,4 (мкМ)
2	30,34	188,64
6	240,44	106,34
8	308,09	256,47
17		0,07

211

20		309,76
24		197,25
29		8,63
40	163,13	100,48
43		233,41
60		258,78
66		8,74
76		1,33
78	16,97	12,57
81		130,5
90	32,98	
96		236,99
99		28,53
112	185,13	108,74
117		250,82
127	275,38	291,87
181		295,59

Пример 196. Растворимость (термодинамическая)

[00314] Термодинамическую растворимость тестового продукта определяли в PBS при pH 7,4 в двух повторностях. Тестовый продукт (1,5 мг) в PBS инкубировали в течение 24 часов при к.т. со встряхиванием при 1100 об./мин. Затем образец фильтровали с применением вакуумного коллектора, разбавляли и анализировали с помощью LC-MS/MS. Хроматографические условия: колонка (2,0 × 30 мм) Phenomenex Synergi, 4 мкм, Hydro-PR 80A, связанная с предохранительной колонкой; подвижная фаза = 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле и 0,1% муравьиной кислоты в воде; скорость потока = 0,65 мл/мин; температура в колонке = 40 градусов C; объем введения: 10 мкл.

Подвижная фаза: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (A) и 0,1% муравьиной кислоты в воде (B)

Время (мин)	0	0,3	0,8	1,1	1,2	1,4
%A	5	5	100	100	5	5

[00315] Условия масс-спектрометрии: турбоэлектрический источник ионов; модель ионизации ESI; тип сканирования MRM; газ соударения = 6 л/мин; газовая завеса = 30 л/мин; газ распыления = 50 л/мин; вспомогательный газ = 50 л/мин; температура = 500 градусов С; напряжение при ионораспылении = +5500 В (положительный MRM).

- 5 [00316] Отфильтрованный раствор анализировали и выражали количественно по стандарту известной концентрации в DMSO с применением UPLC в сочетании с идентификацией и количественным определением пиков по масс-спектру. Значения растворимости тестовых продуктов рассчитывали с применением Microsoft Excel следующим образом (DF представляет собой коэффициент разведения):

$$[Образец] = \frac{Зона_{Образец} \times Введенный\ объем_{Std} \times DF_{Образец} \times [STD]}{Зона_{Std} \times Введенный\ объем_{Образец}}$$

10

[00317] Данные термодинамической растворимости представлены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4. Термодинамическая растворимость при значении pH 7,4

Пр.	Растворимость при pH 7,4 (мг/мл)
2	0,0918
6	0,0715
8	0,6064

Пример 197. Стабильность человеческих гепатоцитов in vitro

- 15 [00318] Метаболическую стабильность тестового продукта (1 мкМ) определяли в двух повторностях в криоконсервированных человеческих гепатоцитах ($0,5 \times 10^6$ клеток/мл), полученных из коммерческих источников из объединенного пула доноров. Инициировали реакции CL_{int} (250 мкл) путем добавления тестового соединения. Отбирали аликвоты (25 мкл) на 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 240 минутах и затем разрушали белок ледяным ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт, затем центрифугировали (3220 g в течение 25 минут). Супернатант применяли для LC-MS/MS анализа. Период полувыведения *in vitro* (*in vitro* $t_{1/2}$) определяли по значению величины наклона: *in vitro* $t_{1/2} = -0,693 / k$. Преобразовывали *in vitro* $t_{1/2}$ (в мин) в увеличенный несвязанный внутренний клиренс (увеличенный несвязанный CL_{int} , в мл/мин/кг) с применением следующего уравнения (среднее значение двух повторных определений) с данными, показанными в таблице 5. *увеличенный несвязанный* $CL_{int} = kV/N$ x коэффициент масштабирования. V = инкубационный объем (0,25 мл); N = число гепатоцитов на лунку ($0,125 \times 10^5$ клеток).
- 20
- 25

Коэффициенты масштабирования для предсказания внутреннего клиренса *in vivo* перечислены ниже.

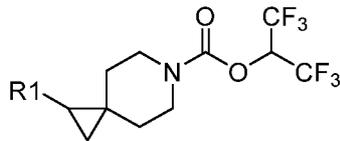
Виды	Концентрация гепатоцитов (10^6 клеток/г печени)	Вес печени (г печени/кг веса тела)	Коэффициент масштабирования
Человек	99	25,7	2544,3

5 **ТАБЛИЦА 5.** Увеличенный несвязанный CL_{int} .

Пр.	Увеличенный несвязанный CL_{int} (мл/мин/кг)
2	34,8
6	5,79
8	7,75
20	0,85
24	11,9
29	32,74
40	43,25
96	17,09
112	9,59
117	20,55
127	9,51
129	53,56
132	44,18
135	16,79
138	40,48
150	88,79
168	61,36
181	1,94

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I);

5 где

R1 представляет собой -C(O)NHR2, -C(O)N(CH3)R2, -C(O)NR3R4, -C(O)NHCH2R2 или -C(O)NHC(O)R2;

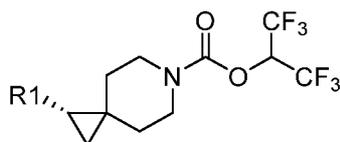
R2 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, C3- C7циклоалкил или 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O;

R3 и R4 вместе с N, к которому они присоединены, образуют 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N или O, или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O; и

где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, C3- C7циклоалкил, 7-членный бициклический гетероцикл или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C3алкила, C1-C3галогеналкила, C3-C6циклоалкила, C1-C3алкокси, циано, -NHC(O)CH3, -C(O)NH2, -C(O)NHCH3, 5-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, -NHCO2CH3, -P(O)(CH3)2 и -OCH2COOH;

25 или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, характеризующееся структурной формулой (Ia):



(Ia);

где

R1 представляет собой $-C(O)NHR_2$, $-C(O)N(CH_3)R_2$, $-C(O)NR_3R_4$, $-C(O)NHCH_2R_2$ или $-C(O)NHC(O)R_2$;

R2 представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, C₃-C₇циклоалкил или 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O;

R3 и R4 вместе с N, к которому они присоединены, образуют 9- или 10-членный бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N или O, или 6-членный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O; и

где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, C₃-C₇циклоалкил, 7-членный бициклический гетероцикл или 9- или 10-членный бициклический гетероцикл являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₃алкокси, циано, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, 5-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, $-NHSO_2CH_3$, $-P(O)(CH_3)_2$ и $-OCH_2COOH$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R1 представляет собой $-C(O)NHR_2$.

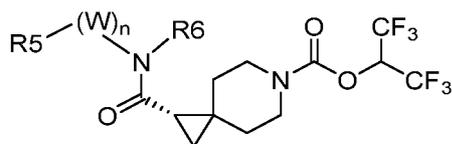
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пирозина, пиридазина, пиримидила, пирозолила, тиазолила и изоксазолила, где указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, циклопропила, C₁-C₃алкокси, циано, $-NHC(O)CH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, 5-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N или O, $-NHSO_2CH_3$, $-P(O)(CH_3)_2$ и $-OCH_2COOH$.

5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R2 представляет собой 6-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, пиперазина и пиперидина, где указанный R2 является

незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₃алкила, C₃-C₆циклоалкила и циано.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₂ представляет собой 6-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, пиперазина и пиперидинила, где указанный R₂ является незамещенным.

7. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся структурой формулы (Ic):



10 (Ic);

где

R₅ представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, 6-членный гетероцикл, C₃-C₇циклоалкил или 7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O;

R₆ представляет собой водород или метил;

W представляет собой -CH₂- или -C(O)-;

n равняется 0 или 1; и

где каждый фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, C₃-C₇циклоалкил, 7-членный бициклический гетероцикл являются незамещенными или замещенными 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₃алкокси, циано, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, 5-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, -NHSO₂CH₃, -P(O)(CH₃)₂ и -OCH₂COOH;

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равняется 0.

9. Соединение по любому из пп. 7-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₅ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пирозина, пиридазина, пиримидила, пирозолила, тиазолила и изоксазолила, где указанный 5- или 6-членный гетероарил является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-

С₃галогеналкила, циклопропила, С₁-С₃алкокси, циано, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, 5-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранные из N или O, -NHSO₂CH₃, -P(O)(CH₃)₂ и -OCH₂COOH.

10. Соединение по любому из пп. 7-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₅ представляет собой 6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридила, пиразинила, пиридазинила и пиримидила, где указанный 6-членный гетероарил является незамещенным.

11. Соединение по любому из пп. 7-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₅ представляет собой 6-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, пиперазинила и пиперидинила, где указанный R₅ является незамещенным или замещенным 1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из С₁-С₃алкила, С₃-С₆циклоалкила и циано.

12. Соединение по любому из пп. 7-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₅ является незамещенным.

13. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил-(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

218

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(4-циклопропилпиперазин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил(пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиразин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((5-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

220

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((пиридазин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

221

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- (±)-2-((5-(6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(3-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидро-
- 10 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-
- 15 d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-(метил-(пиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата и
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(±)-1-((6-цианопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата; или его фармацевтически приемлемая соль.
- 20 14. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-
- 30 ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(метил-(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил-(пиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(изоксазол-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

223

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((5-фторпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(метил-(пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил-(пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(метил-(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(метил-(пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пирозин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пирозин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пирозин-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(2-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-7-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(2-циклопропил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-6-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((5-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((5-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((6-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

225

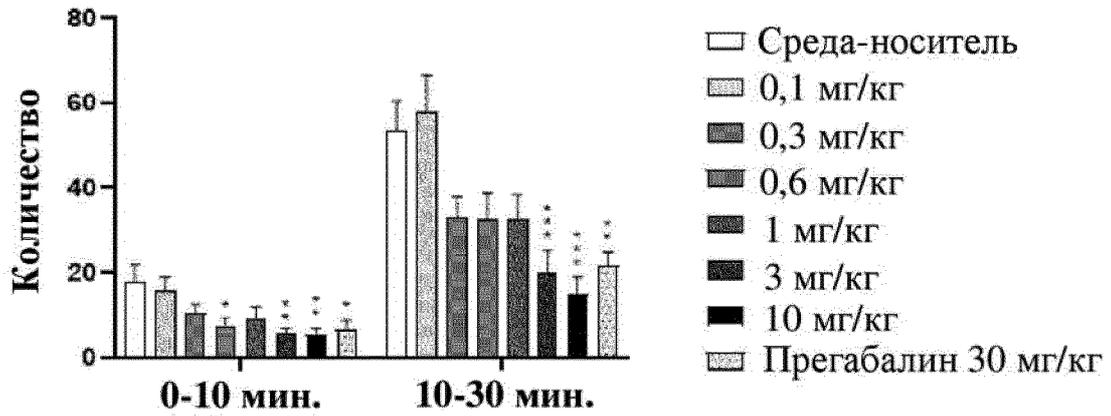
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((пиридин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((циклогексанкарбонил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(бензоилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиримидин-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-метилпиримидин-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-метилпиридазин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(пиридазин-4-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((5-метилпиразин-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(морфолин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(4-цианопиперидин-1-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(тиазол-5-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

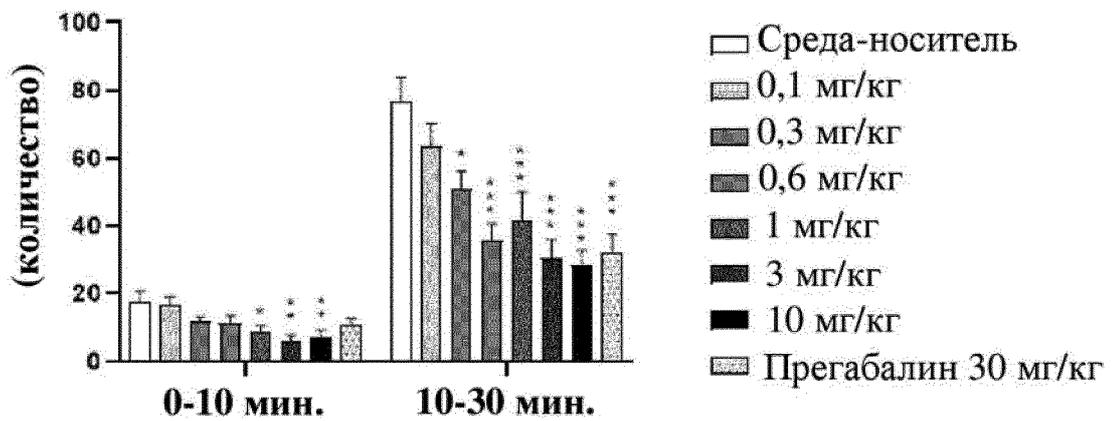
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(тиазол-2-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(фенилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(п-толилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((3-фторфенил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(бензилкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((пиримидин-5-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((пиридазин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((пиридазин-3-илметил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;

- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 5 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-изопропоксипиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 10 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 15 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-ацетамидопиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 20 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-карбамоилпиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-(изоксазол-3-илкарбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 25 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(R)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(S)-1-((6-(метилсульфонамидо)пиридин-3-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата;
- 30 (R)-2-((5-(6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты и (S)-2-((5-(6-(((1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)окси)карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбоксамидо)пиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты; или его фармацевтически приемлемая соль.

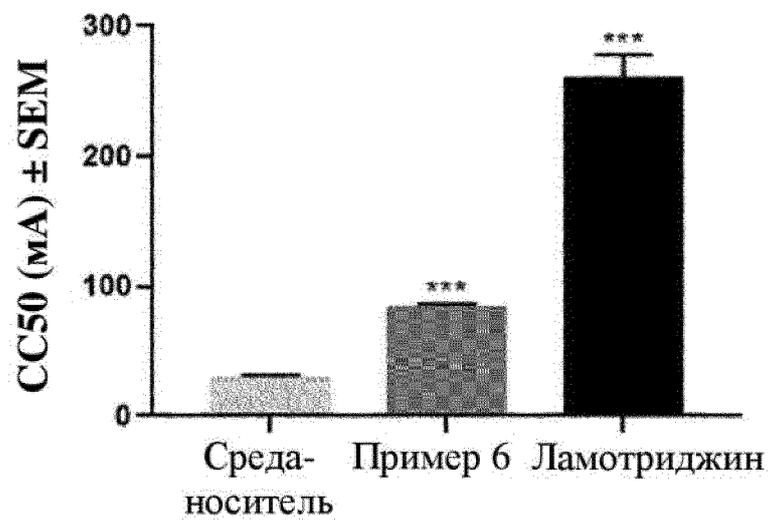
15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.
16. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.
17. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из: боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, спастичности, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства и дистонии.
18. Применение соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из: боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, спастичности, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства и дистонии.
19. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из: боли, эпилепсии/судорожного нарушения, болезни Альцгеймера, хореи Гентингтона, болезни Гентингтона, спастичности, рассеянного склероза, обсессивно-компульсивного расстройства, болезни Паркинсона, депрессии, посттравматического стрессового расстройства, генерализованного тревожного расстройства и дистонии, предусматривающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.



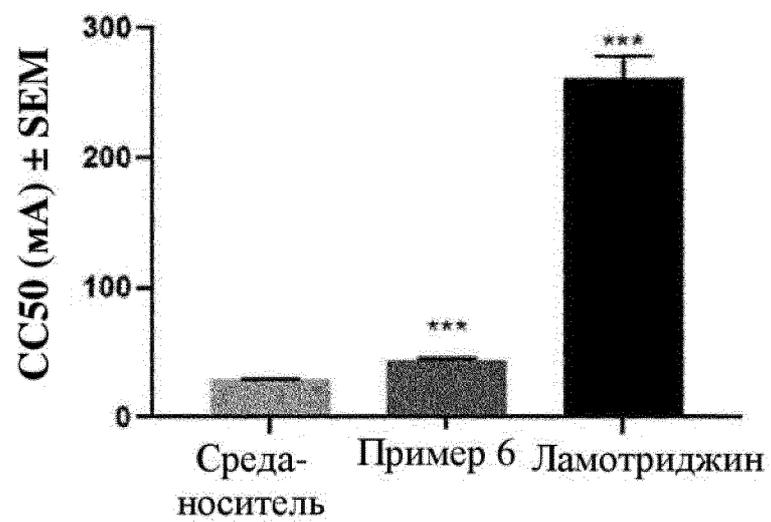
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

