



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122121

(13) C2

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

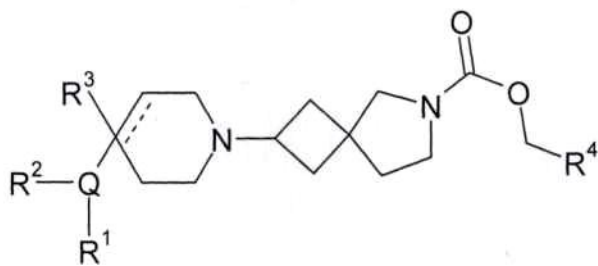
(21) Номер заявки: а 2016 09185
(22) Дата подання заявки: 06.02.2015
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 26.09.2020
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 1402013.5, 1416622.7
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06.02.2014, 19.09.2014
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB, GB
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2017, Бюл.№ 3
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 25.09.2020, Бюл.№ 18
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/GB2015/050331, 06.02.2015

(72) Винахідник(и):
Браун Джайлс Альберт (GB),
Кенсфілд Джулі Елайн (GB),
Конгрів Майлс Стюарт (GB),
О'Брайєн Майкл Алістер (GB),
Пікворт Марк (GB),
Рекхем Марк Девід (GB),
Техан Бенджамін Джеральд (GB),
Теоболд Баррі Джон (GB)
(73) Володілець (володільці):
ХЕПТЕРС ТЕРАП'ЮТИКС ЛІМІТЕД,
BioPark, Broadwater Road, Welwyn Garden
City, Hertfordshire AL7 3AX, United Kingdom (GB)
(74) Представник:
Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2013/072705 A1, 23.05.2013
WO 2007/100670 A1, 07.09.2007
WO 2014/045031 A1, 27.03.2014

(54) БІЦИКЛІЧНІ АЗОТОВМІСНІ СПОЛУКИ ЯК АГОНІСТИ МУСКАРИНОВОГО M1 РЕЦЕПТОРА І/АБО M4 РЕЦЕПТОРА**(57) Реферат:**

У цьому винаході запропоновано сполуки, які являють собою агоністи мускаринового M1 рецептора і/або M4 рецептора, які придатні для лікування опосередкованих мускариновими M1/M4 рецепторами захворювань. Також запропоновано фармацевтичні композиції, що містять сполуки, і використання сполук в терапевтичних цілях. Сполуки включають сполуки згідно з формулою 1

UA 122121 C2



(1)

або їх солі, де Q, R¹, R², R³ і R⁴ знаходяться відповідно до визначень у цьому документі.

У даному винаході запропоновані сполуки, які є агоністами мускаринового M1 рецептора та/або M4 рецептора, і які придатні для лікування захворювань опосередкованих мускариновими M1/M4 рецепторами захворювань. Також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуки, і використання сполук в терапевтичних цілях.

5 Рівень техніки

Мускаринові ацетилхолінові рецептори (mAChR) є членами суперсімейства пов'язаних з G-білками рецепторів, які опосередковують дію нейромедіатора ацетилхоліну як у центральній, так і в периферичній нервовій системі. Клоновано п'ять підтипів mAChR від M₁ до M₅. M₁ mAChR експресується переважно постсинаптично в корі головного мозку, гіпокампі, стріатумі і таламусі; M₂ mAChR переважно локалізуються у стовбурі головного мозку та таламусі, хоча також і в корі головного мозку, гіпокампі і стріатумі, де вони розташовані у холінергічних термінальних синаптичних закінченнях (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol). Тим не менш, M₂ mAChR також експресуються периферично в серцевій м'язовій тканині (де вони опосередковують вагальну іннервацію серця) і в гладких м'язах та екзокринних залозах. M₃ mAChR експресуються на відносно низькому рівні в ЦНС, але значно експресуються в гладких м'язах та залозистих тканинах, таких як потові і слинні залози (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol).

У центральній нервовій системі мускаринові рецептори, особливо M₁ mAChR, відіграють істотно важливу роль в опосередкуванні вищих когнітивних функцій. Захворювання, пов'язані з когнітивними порушеннями, такі як хвороба Альцгеймера, супроводжуються втратою холінергічних нейронів в базальному відділі переднього мозку (Whitehouse et al., 1982 Science). При шизофренії, яка також включає когнітивне порушення як важливу складову клінічної картини, щільність mAChR знижена в префронтальній корі, гіпокампі і дорсолатеральних відділах стріатума суб'єктів, хворих на шизофренію (Dean et al., 2002 Mol Psychiatry). Більш того, у тваринних моделях блокування або пошкодження центральних холінергічних шляхів призводить до поглиблення когнітивних розладів і неселективні антагоністи mAChR показали здатність індукувати психотоміметичні ефекти у психіатричних пацієнтів. Замісна холінергічна терапія значно ґрунтується на використанні інгібіторів ацетилхолінестерази для запобігання розщеплення ендogenous ацетилхоліну. Дані сполуки показали ефективність проти симптоматичного зниження когнітивних здібностей в клініці, але призводять до побічних ефектів, що обмежують дозу, обумовлених стимуляцією периферичних M₂, M₃ mAChR, включаючи розлади моторики шлунково-кишкового тракту, брадикардію, нудоту і блювоту (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>).

Подальші спроби досліджень були націлені на ідентифікацію прямих агоністів M₁ mAChR з метою стимуляції селективного поліпшення когнітивної функції зі сприятливим впливом побічних ефектів. Такі спроби привели до ідентифікації ряду агоністів, представлених на прикладах сполук, таких як ксаномелін, AF267B, сабкомелін, міламелін і цевіселін. Більшість даних сполук показали високу ефективність у профілактичних модельних дослідженнях як на гризунах, так та/або на нелюдиноподібних приматах. Міламелін показав ефективність проти викликаних скополаміном дефіцитів у роботі і просторової пам'яті у гризунів; сабкомелін показав ефективність у завданні візуального розрізнення об'єкта у мавп і ксаномелін повернув викликаний антагоністом mAChR дефіцит когнітивної діяльності в реакції пасивного уникнення.

Хвороба Альцгеймера (ХА) являє собою нейродегенеративне захворювання, що найчастіше зустрічається (26,6 мільйонів людей по всьому світу в 2006 р.), яке вражає людей похилого віку, призводячи до глибокої втрати пам'яті і когнітивної дисфункції. Етіологія захворювання є комплексною, але характеризується двома відмінними патологіями мозку: агрегатами амілоїдних бляшок, що в основному складаються з амілоїд-β пептиду (Aβ), і нейрофібрилярними клубками, утвореними гіперфосфорильованими тау-білками. Вважається, що акумуляція Aβ відіграє головну роль у розвитку ХА і, у зв'язку з цим, загальноприйняті терапії для лікування ХА націлені на інгібування утворення Aβ. Aβ утворюється в результаті протеолітичного розщеплення мембранного зв'язку білка-попередника амілоїду (APP). APP утворюється двома шляхами, неамілоїдогенетичним і амілоїдогенетичним. Розщеплення APP γ-секретазою є спільним для двох шляхів, але в першому APP розщеплюється α-секретазою з утворенням розчинного APPα. При цьому, в амілоїдогенетичному шлясі APP розщеплюється β-секретазою з утворенням розчинного APPβ і також Aβ. Дослідження *In vitro* показали, що агоністи mAChR можуть збільшувати утворення APP щодо розчинного, неамілоїдогенетичного шляху. Дослідження *In vivo* показали, що агоніст mAChR, AF267B, змінив захворюванняподібну патологію у 3xTgAD трансгенної миші, моделі різних складових хвороби Альцгеймера (Cassato et al., 2006 Neuron). Агоніст mAChR цевіселін показав невелике, але значне зменшення рівнів спинномозкової рідини Aβ у пацієнтів із захворюванням Альцгеймера, демонструючи таким чином потенційну ефективність у зміні захворювання (Nitsch et al., 2000 Neurol).

Доклінічні дослідження дозволяють стверджувати, що агоністи mAChR показують незвичайну антипсихотико-подібну дію в ряді випадків доклінічних досліджень. Агоніст mAChR ксаномелін повертає ряд опосередкованих дофаміном поведінок, включаючи спричинену амфетаміном рухову активність у щурів, спричинене апоморфіном здирання мишей, викликане агоністом дофаміну обертання у однобічно уражених 6-OH-DA щурів і викликане амфетаміном рухове занепокоєння у мавп (без схильності до EPS). Він також показав здатність інгібувати A10, але не A9, дофамін-опосередковане збудження клітин і умовно-рефлекторне уникнення, і викликає c-fos експресію в префронтальній корі і прилеглому ядрі, але не смугастому тілі у щурів. Наведені дані також свідчать про атипичну антипсихотико-подібну дію (Mirza et al., 1999 CNS Drug Rev). Мускаринові рецептори також залучені в нейробіологію наркотичної залежності. Підкріплювальний ефект кокаїну та інших речовин, що викликають наркотичну залежність, опосередковується мезолімбічною дофаміновою системою, де поведінкові та нейрохімічні дослідження показали, що холінергічні підтипи мускаринових рецепторів відіграють важливі ролі в регуляції дофамінергічної нейропередачі. Наприклад, миші M(4) (-/-) показали значно підвищену мотивовану винагородою поведінку у результаті дії кокаїну (Schmidt et al Psychopharmacology (2011) Aug; 216(3):367-78). Більш того, ксаномелін показав здатність блокувати ефекти кокаїну в даних моделях.

Мускаринові рецептори також залучені в контроль руху і потенційно можуть бути представлені в нових способах лікування рухових розладів, таких як хвороба Паркінсона, СДУГ, хвороба Хантінгтона, синдром Туретта, та інших синдромів, що пов'язані з дофамінергічною дисфункцією як основним чинником патогенезу, що викликає захворювання.

Ксаномелін, самбкомелін, міламелін і цевімелін пройшли різні етапи клінічних досліджень для лікування хвороби Альцгеймера та/або шизофренії. Клінічні дослідження (Фаза II) ксаномеліну показали його ефективність проти різних видів когнітивних симптомів, включаючи порушення поведінки і галюцинації, пов'язані з хворобою Альцгеймера (Bodick et al., 1997 Arch Neurol). Дану сполуку також оцінили у невеликому дослідженні (Фаза II) шизофреніків, де воно привело до значного зменшення позитивних і негативних симптомів у порівнянні з плацебо-контролем (Shekhar et al., 2008 Am J Psych). Тим не менш, у всіх клінічних дослідженнях ксаномелін та інші споріднені агоністи mAChR проявили неприйнятний рівень безпеки щодо холінергічних побічних ефектів, включаючи нудоту, біль у нижній частині живота, діарею, діафоре́з (підвищене потовиділення), гіперсалівацію (підвищене слиновиділення), непритомність і брадикардію.

Мускаринові рецептори залучені в процес формування центрального і периферичного болю. Виділяють три різних типи болю: гострий, запальний і невропатичний. Гострий біль служить як важлива захисна функція при підтриманні організму в безпеці від стимулів, які можуть викликати руйнування тканини; тим не менш, лікування післяопераційного болю є необхідним. Запальний біль може виникати в результаті великого числа причин, включаючи пошкодження тканини, аутоімунну реакцію і проникнення патогенів, і викликаний дією запальних медіаторів, таких як нейропептиди і простагландини, які призводять до нейронального запалення і болю. Невропатичний біль пов'язаний з больовими відчуттями, що відхиляються від норми, щодо не больових стимулів. Невропатичний біль пов'язаний з низкою різних захворювань/травм, таких як пошкодження спинного мозку, розсіяний склероз, діабет (діабетична невропатія), вірусні інфекції (такі як ВІЛ або герпес). Він також зазвичай зустрічається при раку як результат захворювання, так і як побічний ефект хіміотерапії. У ряді больових станів активація мускаринових рецепторів призвела до аналгезії шляхом активації рецепторів у спинному мозку та вищих больових центрах мозку. Підвищення інгібіторами ацетилхолінестерази ендогенних рівнів ацетилхоліну, безпосередня активація агоністами мускаринових рецепторів або алостеричні модулятори проявили анальгетичну активність. Навпаки, блокування агоністами мускаринових рецепторів або використання нокаутованих мишей підвищує чутливість до болю. Доказ ролі рецептора M₁ у болю розглянуто в огляді D.F. Fiorino і M. Garcia-Guzman, 2012.

Нещодавно було відкрито невелике число сполук, які показали кращу селективність для M₁ підтипу mAChR щодо експресованих периферично mAChR підтипів (Bridges et al., 2008 Bioorg Med Chem Lett; Johnson et al., 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik et al., 2010 ACS Med Chem Lett). Не зважаючи на підвищені рівні селективності стосовно M₃ mAChR підтипу, деякі з даних сполук зберігають значну активність як агоністів обох даних підтипів і M₂ mAChR підтипу. У цьому документі ми описуємо серію сполук, які несподівано показали високі рівні селективності щодо M₁ та/або M₄ mAChR у порівнянні з M₂ і M₃ підтипами рецептору.

ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Опис фігур може бути знайдено в експериментальних секціях В і С.

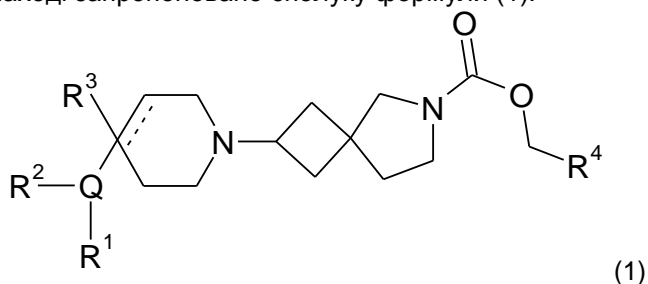
Фігура 1 ілюструє знайдену для Прикладу 1-33 Ізомеру 2 здатність повертати викликану скополаміном дозозалежним способом, ED_{50} близько 10 мг/кг(п/о). Ефект від 30 мг/кг виявився схожим з ефектом, викликаним інгібітором холінестерази донепезилом (0,1 мг/кг, і/п), який використовувався як позитивний контроль.

Фігура 2 ілюструє ефект нової досліджуваної сполуки на d-амфетамін-індуковану гіперактивність у щурів. Антипсихотично-подібна поведінка щурів оцінювалась шляхом інгібування гіперактивності (або гіперлокомоції), викликаній d-амфетаміном. Представлені дані для Прикладів 1-21 Ізомеру 2, 1-32 Ізомеру 2, 1-33 Ізомеру 2, 2-7 Ізомеру 2 і 2-17 Ізомеру 2.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

У даному винаході запропоновані сполуки, що мають активність як агоністи мускаринового M1 і/або M4 рецепторів. Зокрема, у винаході запропоновані сполуки, які виявляють селективність до M1 рецептору і/або M4 рецептору щодо M2 і M3 підтипів рецептору.

Відповідно, в одному варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.1), у винаході запропоновано сполуку формули (1):



(1)

або її сіль, де

Q являє собою п'яти - або шестичленне моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 члени гетероатомного кільця, вибраних із N, O і S;

R¹ вибраний з гідрогену; флуору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; NR⁷COOR⁵; OCONR⁵R⁶; SR⁵; SOR⁵ і SO₂R⁵; C₁₋₆ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S, і їх окиснених форм; і необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з O, N і S і їх окиснених форм;

R² вибраний з гідрогену; флуору; хлору; бром; ціано; гідрокси; метокси; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; NR⁷COOR⁵; OCONR⁵R⁶; SR⁵; SOR⁵ і SO₂R⁵; C₁₋₆ неароматичної вуглеводневої групи; або R¹ і R² можуть бути з'єднані разом з утворенням 6-членного конденсованого ароматичного кільця;

R³ вибраний з гідрогену; флуору; ціано; гідрокси; аміно; і C₁₋₉ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один, два або три, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм;

R⁴ являє собою гідроген або C₁₋₆ неароматичну вуглеводневу групу, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору, причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщеними гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм;

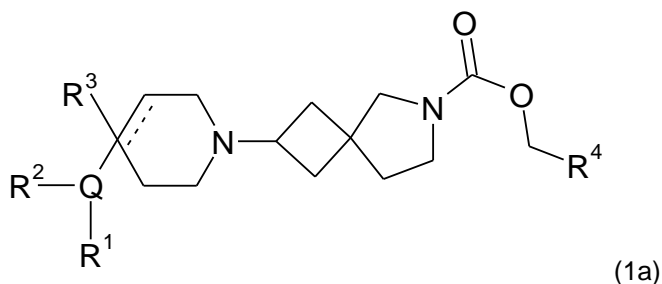
R⁵, R⁶ і R⁷ є однаковими або різними і кожен незалежно обраний із гідрогену, неароматичної C₁₋₄ вуглеводневої групи, необов'язково заміщеної одним або більше атомами флуору; або групи з формулою CH₂N(R^a)COOR^b;

R^a вибрано з гідрогену і неароматичної C₁₋₄ вуглеводневої групи;

R^b являє собою неароматичну C₁₋₄ вуглеводневу групу, яка необов'язково заміщена однією або більше групами, обраними з флуору; хлору; бром; ціано; гідрокси; метокси; аміно; або циклоалкільною, гетероциклоалкільною, арильною або гетероарильною групою;

і пунктирна лінія означає необов'язковий другий карбон-карбоновий зв'язок, за умови, що якщо присутній другий карбон-карбоновий зв'язок, то R³ відсутня.

Відповідно, в одному варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.1 а) у винаході запропоновано сполуку формули (1a):



або її сіль, де

Q являє собою п'яти - шести-, або семичленне моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 членів гетероатомного кільця, вибраних із N, O і S;

5 R¹ вибрано з гідрогену; флуору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; NR⁷COOR⁵; OCONR⁵R⁶; SR⁵; SOR⁵ і SO₂R⁵; C₁₋₆ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору, причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм; і

10 необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з O, N і S і їх окиснених форм;

R² вибраний з гідрогену; флуору; хлору; бром; ціано; гідрокси; метокси; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; NR⁷COOR⁵; OCONR⁵R⁶; SR⁵; SOR⁵ і SO₂R⁵; C₁₋₆ неароматичної вуглеводневої групи; або R¹ і R² можуть бути з'єднані разом з утворенням 6-членного конденсованого ароматичного кільця;

15 R³ вибраний з гідрогену; флуору; ціано; гідрокси; аміно; і C₁₋₉ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один, два або три, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм;

20 R⁴ являє собою гідроген або C₁₋₆ неароматичну вуглеводневу групу, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору, причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщеними гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм;

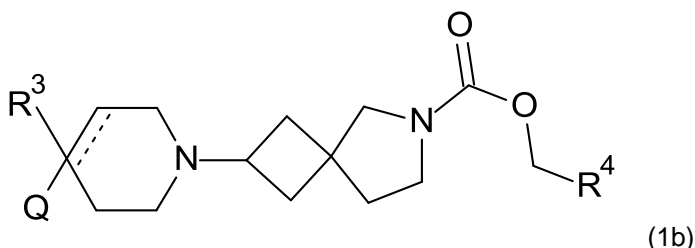
25 R⁵, R⁶ і R⁷ є однаковими або різними і кожен незалежно обраний із гідрогену, неароматичної C₁₋₄ вуглеводневої групи, необов'язково заміщеної одним або більше атомами флуору; або групи з формулою CH₂N(R^a)COOR^b;

R^a вибрано з гідрогену і неароматичної C₁₋₄ вуглеводневої групи;

30 R^b являє собою неароматичну C₁₋₄ вуглеводневу групу, яка необов'язково заміщена однією або більше групами, обраними з флуору; хлору; бром; ціано; гідрокси; метокси; аміно; або циклоалкільною, гетероциклоалкільною, арильною або гетероарильною групою;

і пунктирна лінія означає необов'язковий другий карбон-карбоний зв'язок, за умови, що якщо присутній другий карбон-карбоний зв'язок, то R³ відсутня.

Відповідно, в одному варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.1 b), у винаході запропоновано сполуку формули (1b):



або її сіль, де

Q являє собою необов'язково заміщенне п'яти - шести - або семичленне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 члени гетероатомного кільця, вибраних із N, O і S;

40 R³ вибраний з гідрогену; флуору; ціано; гідрокси; аміно; і C₁₋₉ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один, два або три, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм;

R⁴ являє собою гідроген або C₁₋₆ неароматичну вуглеводневу групу, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору, причому один або два, але не всі атоми карбону

вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщеними гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм;

і пунктирна лінія означає необов'язковий другий карбон-карбоновий зв'язок, за умови, що якщо присутній другий карбон-карбоновий зв'язок, то R^3 відсутня.

5 Окремі випадки сполук формули (1), (1a) або (1b) знаходяться відповідно з визначеннями у викладених нижче Варіантах реалізації винаходу від 1.2 до 1.180.

1.2 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.1, яка відрізняється тим, що Q являє собою ароматичне або ненасичене гетероциклічне кільце

10 1.3 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.2, яка відрізняється тим, що Q являє собою ароматичне гетероциклічне кільце.

1.4 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.3, яка відрізняється тим, що Q являє собою гетероциклічне кільце, що містить азотовмісний кільцевий член і необов'язково один або два додаткових кільцевих члени, вибраних із O, N і S.

15 1.5 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.4, яка відрізняється тим, що Q являє собою ароматичне гетероциклічне кільце, містить азотовмісний кільцевий член і необов'язково один додатковий кільцевий член, вибраний із O, N і S.

1.6 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.5, яка відрізняється тим, що Q являє собою ароматичне гетероциклічне кільце, яке містить один або два азотовмісних кільцевих члени.

20 1.7 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.6, яка відрізняється тим, що Q являє собою п'ятичленне гетероциклічне кільце, з'єднане із суміжним шестичленним кільцем за допомогою атому карбону, зазначеного п'ятичленного гетероциклічного кільця.

1.8 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.6, яка відрізняється тим, що Q являє собою п'ятичленне гетероциклічне кільце, з'єднане із суміжним шестичленним кільцем за допомогою атому нітрогену зазначеного п'ятичленного гетероциклічного кільця.

25 1.9 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.1, яка відрізняється тим, що Q обраний із 1-пірролілу, 2-імідазолілу, 1-піразолілу, 3-піразолілу, 5-піразолілу, 2-тіазолілу, 2-оксазолілу, триазолілу, тетразолілу, тіадіазолілу, оксадіазолілу та їх таутомерних форм.

1.10 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.6, яка відрізняється тим, що Q являє собою пірольне кільце.

30 1.11 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.6, яка відрізняється тим, що Q являє собою імідазольне кільце.

1.12 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.6, яка відрізняється тим, що Q являє собою піразольне кільце.

35 1.13 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.6, яка відрізняється тим, що Q обраний із 1-піразолілу, 3-піразолілу, 5-піразолілу та їх таутомерних форм.

1.14 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.1, яка відрізняється тим, що Q являє собою шестичленне кільце, яке містить один або більше атомів нітрогену.

40 1.15 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.14, яка відрізняється тим, що Q являє собою радикал піридинового, піразинового або 2-оксо-3N (3-піперидин-2-онового) кільця, що містить 0-2 C-C ненасичених зв'язків.

1.16 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.1, яка відрізняється тим, що Q являє собою 5, 6 або 7-членне ненасичене гетероциклічне кільце.

1.17 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.16, яка відрізняється тим, що Q являє собою 5-піролідініл.

45 1.18 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.1, яка відрізняється тим, що Q є біциклічним; таким, що має додаткове кільце, що з'єднане з Q.

1.19 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.1b, яка відрізняється тим, що Q має один або більше замісників, наприклад один, два або три замісники, які можуть бути вибрані з одного R^1 та/або R^2 , причому R^1 R^2 можуть бути однаковими або різними. Додаткові замісники для Q можуть включати (L)- R^{10} , (L)- R^{11} і (L)- R^{12} , де L являє собою зв'язок або групу CH_2 ; R^{10} , R^{11} і R^{12} незалежно вибрані з гідрогену; флуору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR^{15} ; $NR^{15}R^{16}$; COR^{15} ; CSR^{15} ; $COOR^{15}$; $COSR^{15}$; $OCOR^{15}$; $NR^{17}COR^{15}$; $CONR^{15}R^{16}$; $CSNR^{15}R^{16}$; $NR^{17}CONR^{15}R^{16}$; $R^{17}COOR^{15}$; $OCOR^{15}R^{16}$; SR^{15} ; SOR^{15} і SO_2R^{15} ; C_{1-6} неароматичну вуглеводневу групу, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S, та їх окиснених форм; і необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, що обрано із O, N і S і їх окиснених форм;

55 при цьому необов'язкові замісники для необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця вибрані з групи R^8 , що містить гідроген; флуор; хлор; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5 ; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5 ; $OCOR^5R^6$; SR^5 ; SOR^5 і

SO_2R^5 ; і C_{1-6} неароматичну вуглеводневу групу, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами фтору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S, та їх окиснених форм;

при цьому R^{15} , R^{16} і R^{17} є однаковими або різними або можуть бути з'єднані разом з утворенням кільця, і кожен незалежно обраний із гідрогену, неароматичної C_{1-6} вуглеводневої групи, необов'язково заміщеної одним або більше атомами фтору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S, та їх окиснених форм; або групи формули $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{COOR}^b$; або групи формули $(\text{L})-\text{R}^{18}$, де L являє собою зв'язок або групу CH_2 і R^{18} являє собою необов'язково заміщене 5 - або 6-членне кільце, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних із O, N і S, та їх окиснених форм;

при цьому необов'язкові замісники для необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця вибрані з групи R^8 .

1.20 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.19, яка відрізняється тим, що R^1 вибраний з гідрогену; фтору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; COOR^5 ; OCOR^5 ; NR^7COR^5 ; CONR^5R^6 ; $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$; NR^7COOR^5 ; OCONR^5R^6 ; SR^5 ; SOR^5 і SO_2R^5 ; C_{1-6} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами фтору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм; і необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, N і S, та їх окиснених форм;

при цьому необов'язкові замісники для необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця вибрані з групи R^8 , що містить гідроген; фтор; хлор; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; COOR^5 ; OCOR^5 ; NR^7COR^5 ; CONR^5R^6 ; $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$; NR^7COOR^5 ; OCONR^5R^6 ; SR^5 ; SOR^5 і SO_2R^5 ; і C_{1-6} неароматичну вуглеводневу групу, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами фтору, і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S, та їх окиснених форм;

1.21 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.20, яка відрізняється тим, що R^1 вибрано з гідрогену; фтору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; COOR^5 ; OCOR^5 ; NR^7COR^5 ; CONR^5R^6 ; $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$; NR^7COOR^5 ; OCONR^5R^6 ; SR^5 ; SOR^5 і SO_2R^5 ; C_{1-5} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами фтору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм; і необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця, що містить 0, 1, або 2 гетероатоми, вибраних із O, N і S та їх окиснених форм;

при цьому необов'язкові замісники для необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця вибрані з групи R^8 , що містить гідроген; фтор; хлор; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; COOR^5 ; OCOR^5 ; NR^7COR^5 ; CONR^5R^6 ; $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$; NR^7COOR^5 ; OCONR^5R^6 ; SR^5 ; SOR^5 і SO_2R^5 ; і C_{1-4} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами фтору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм;

1.22 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.21, яка відрізняється тим, що R^1 вибраний з гідрогену; фтору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; ; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; COOR^5 ; OCOR^5 ; NR^7COR^5 ; CONR^5R^6 ; $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$; NR^7COOR^5 ; OCONR^5R^6 ; SR^5 ; SOR^5 і SO_2R^5 ; C_{1-4} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами фтору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм; і необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця, що містить 0, 1, або 2 гетероатоми, вибраними з O, N і S та їх окиснених форм;

при цьому необов'язкові замісники для необов'язково заміщеного радикала 5- або 6-членного арильного і гетероарильного кільці вибрані із групи R^8 , яка містить фтор; хлор; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; COOR^5 ; OCOR^5 ; NR^7COR^5 ; CONR^5R^6 ; $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$; NR^7COOR^5 ; OCONR^5R^6 ; SR^5 ; SOR^5 і SO_2R^5 ; і C_{1-4} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами фтору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм.

1.23 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.19, яка відрізняється тим, що R^1 вибрано з гідрогену; фтору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; COOR^5 ; OCOR^5 ; NR^7COR^5 ; CONR^5R^6 ; $\text{NR}^7\text{CONR}^5\text{R}^6$; NR^7COOR^5 ; OCONR^5R^6 ; SO_2R^5 ; C_{1-4} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами

флуору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм; і необов'язково заміщеного 5-або 6-членного кільця, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з O, N і S, і їх окиснених форм, при цьому необов'язкові замісники для необов'язково заміщеного 5-або 6-членного кільця вибрані із групи R⁸, що містить флуор; хлор; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; NR⁷COOR⁵; OCONR⁵R⁶; SR⁵; SOR⁵ і SO₂R⁵; і C₁₋₄ неароматичну вуглеводневу групу, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один або два, але не всі, атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщеними гетероатомом вибраним із O, N і S, і їх окиснених форм.

1.24 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.23, яка відрізняється тим, що R¹ вибрано з гідрогену; флуору; хлору; ціано; гідрокси; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; NR⁷COOR⁵; OCONR⁵R⁶; SO₂R⁵; і C₁₋₄ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S і їх окиснених форм

1.25 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.24, яка відрізняється тим, що R¹ вибрано з гідрогену; флуору; хлору; ціано; гідрокси; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; NR⁷COOR⁵; SO₂R⁵; і C₁₋₄ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору.

1.26 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.25, яка відрізняється тим, що R¹ вибрано з гідрогену; флуору; хлору; ціано; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵ і C₁₋₆ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору.

1.27 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.26, яка відрізняється тим, що R¹ вибрано з гідрогену; флуору; хлору; ціано; NH₂; COR⁵; COOR⁵ і C₁₋₄ насиченої неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору.

1.28 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.27, яка відрізняється тим, що R¹ вибрано з гідрогену; COR⁵; COOR⁵; CONR⁵R⁶ і C₁₋₄ алкільної групи.

1.29 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.28, яка відрізняється тим, що R¹ вибрано з гідрогену; COR⁵; COOR⁵ і C₁₋₃ алкільної групи.

1.30 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.29, яка відрізняється тим, що R¹ вибрано з гідрогену; метилу; етилу і COOR⁵.

1.31 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.30, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою гідроген.

1.32 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.30, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою метил або етил.

1.33 Сполука за Варіантом реалізації винаходу від 1.20 до 1.30, яка відрізняється тим, що R¹ являє собою COOMe; COOEt; COMe; COEt; CONH₂; CF₃; CONHMe; CON(Me)₂; COCF₃; CO-циклопропіл; CO-циклобутил; CONHET; CONH; NH₂; OMe;

1.34 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.33, яка відрізняється тим, що R² вибрано з гідрогену; флуору; хлору; бром; ціано; гідрокси; метокси; і C₁₋₆ неароматичної вуглеводневої групи; або сполучено разом з R¹ з утворенням 6-членного конденсованого ароматичного кільця.

1.35 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.34, яка відрізняється тим, що R² вибрано з гідрогену; флуору; гідрокси; метокси; і C₁₋₆ неароматичної вуглеводневої групи.

1.36 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.35, яка відрізняється тим, що R² вибрано з гідрогену; флуору; метокси; і C₁₋₄ насиченої вуглеводневої групи.

1.37 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.36, яка відрізняється тим, що R² вибрано з гідрогену; флуору; метокси; і C₁₋₄ алкільної групи.

1.38 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.37, яка відрізняється тим, що R² вибрано з гідрогену і C₁₋₃ алкільної групи.

1.39 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.38, яка відрізняється тим, що R² вибрано з гідрогену і метилу.

1.40 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.34, яка відрізняється тим, що R² сполучено разом із R¹ з утворенням 6-членного конденсованого ароматичного кільця, яке може являти собою арил або гетероарил.

1.41 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.40, яка відрізняється тим, що пунктирна лінія являє собою другий зв'язок карбон-карбон і R³ відсутня.

1.42 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.40, яка відрізняється тим, що R³ присутня і необов'язковий другий зв'язок карбон-карбон відсутній.

1.43 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.42, яка відрізняється тим, що R^3 вибрано з гідрогену; флуору; ціано; гідрокси; аміно; і C_{1-6} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один або два, але не всі атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом,

1.44 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.43, яка відрізняється тим, що R^3 вибрано з гідрогену; флуору; ціано; гідрокси; аміно; і C_{1-6} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і при цьому один, але не всі, атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом,

1.45 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.44, яка відрізняється тим, що R^3 вибрано з гідрогену; флуору; ціано; гідрокси; аміно; C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси, причому кожен C_{1-4} алкіл і C_{1-4} алкокси необов'язково заміщений від одного до шести атомами флуору.

1.46 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.45, яка відрізняється тим, що R^3 вибрано з гідрогену; флуору; гідрокси і метокси.

1.47 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.46, яка відрізняється тим, що R^3 являє собою гідроген.

1.48 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.47, яка відрізняється тим, що R^4 являє собою гідроген або ациклічну C_{1-6} вуглеводневу групу.

1.49 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.48, яка відрізняється тим, що R^4 являє собою гідроген або ациклічну C_{1-3} вуглеводневу групу.

1.50 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.49, яка відрізняється тим, що R^4 являє собою гідроген або C_{1-3} алкільну групу або C_{2-3} алкінільну групу.

1.51 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.50, яка відрізняється тим, що R^4 вибрано з гідрогену, метилу, етилу, етинілу і 1-пропілу.

1.52 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.51, яка відрізняється тим, що R^4 вибрано з гідрогену і метилу.

1.53 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.52, яка відрізняється тим, що R^4 являє собою метил.

1.54 Сполука за будь-яким із попередніх Варіантів реалізації винаходу, яка відрізняється тим, що R^5 , якщо присутня, являє собою неароматичну C_{1-4} вуглеводневу групу, необов'язково заміщену одним або більше атомами флуору; або групу формули $CH_2N(R^a)COOR^b$.

1.55 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.54, яка відрізняється тим, що неароматична C_{1-4} вуглеводнева група являє собою насичену C_{1-4} вуглеводневу групу.

1.56 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.53, яка відрізняється тим, що R^5 , якщо присутня, являє собою гідроген.

1.57 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.53, яка відрізняється тим, що R^5 , якщо присутня, вибрано з гідрогену і насиченої C_{1-4} вуглеводневої групи.

1.58 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.55 або Варіанту реалізації винаходу 1.56, яка відрізняється тим, що насичена C_{1-4} вуглеводнева група являє собою C_{1-4} алкільну групу.

1.59 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.58, яка відрізняється тим, що насичена C_{1-4} вуглеводнева група являє собою C_{1-3} алкільну групу.

1.60 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.59, яка відрізняється тим, що C_{1-3} алкільну групу вибрано з метилу, етилу і ізопропілу.

1.61 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.60, яка відрізняється тим, що C_{1-3} алкільна група являє собою етил.

1.62 Сполука за будь-яким із попередніх Варіантів реалізації винаходу, яка відрізняється тим, що R^6 , якщо присутня, являє собою неароматичну C_{1-4} вуглеводневу групу.

1.63 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.62, яка відрізняється тим, що неароматична C_{1-4} вуглеводнева група являє собою насичену C_{1-4} вуглеводневу групу.

1.64 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.61, яка відрізняється тим, що R^6 , якщо присутня, являє собою гідроген.

1.65 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.63, яка відрізняється тим, що насичена C_{1-4} вуглеводнева група являє собою C_{1-3} алкільну групу.

1.66 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.65, яка відрізняється тим, що C_{1-3} алкільна група вибрана з метилу, етилу і ізопропілу.

1.67 Сполука за будь-яким із попередніх Варіантів реалізації винаходу, яка відрізняється тим, що R^7 , якщо присутня, являє собою неароматичну C_{1-4} вуглеводневу групу.

1.68 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.67, яка відрізняється тим, що неароматична C_{1-4} вуглеводнева група являє собою насичену C_{1-4} вуглеводневу групу.

1.69 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.66, яка відрізняється тим, що R^7 , якщо присутня, являє собою гідроген.

1.70 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.66, яка відрізняється тим, що R^7 , якщо присутня, вибрана з гідрогену і насиченої C_{1-4} вуглеводневої групи.

5 1.71 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.68 або Варіантом реалізації винаходу 1.70, яка відрізняється тим, що насичена C_{1-4} вуглеводнева група являє собою C_{1-4} алкільну групу.

1.72 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.71, яка відрізняється тим, що насичена C_{1-4} вуглеводнева група являє собою C_{1-3} алкільну групу.

10 1.73 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.72, яка відрізняється тим, що C_{1-3} алкільна група вибрана з метилу, етилу і ізопропілу.

1.74 Сполука за будь-яким із попередніх Варіантів реалізації винаходу, яка відрізняється тим, що коли R^1 являє собою необов'язково заміщене 5- або 6-членне кільце, то вона вибрана з ароматичних кілець, що містять 0, 1 або 2 або 3 гетероатоми, вибраних з O, N і S, і їх окиснених форм.

15 1.75 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.74, яка відрізняється тим, що ароматичне кільце є карбоциклічним.

1.76 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.74, яка відрізняється тим, що ароматичне кільце є гетероциклічним.

20 1.77 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.73, яка відрізняється тим, що коли R^1 являє собою необов'язково заміщене 5- або 6-членне кільце, то вона вибрана з неароматичних кілець, що містять 0, 1 або 2, або 3 гетероатоми, вибраних з O, N і S, і їх окиснених форм.

1.78 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.77, яка відрізняється тим, що неароматичне кільце являє собою карбоциклічним.

25 1.79 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.77, яка відрізняється тим, що неароматичне кільце являє собою гетероциклічним.

1.80 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.74 до 1.79, яка відрізняється тим, що кільце являє собою 5-членне кільце.

30 1.81 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.74 до 1.79, яка відрізняється тим, що кільце являє собою 6-членне кільце.

1.82 Сполука за будь-яким із попередніх Варіантів реалізації винаходу, яка відрізняється тим, що коли R^1 являє собою необов'язково заміщене 5- або 6-членне кільце, то воно заміщене 0, 1, 2 або 3 замісниками R^8 .

35 1.83 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.82, яка відрізняється тим, що присутні 0, 1 або 2 замісники R^8 .

1.84 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.83 яка відрізняється тим, що присутнє 0 замісників R^8 .

1.85 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.82, яка відрізняється тим, що присутній 1 замісник R^8 .

40 1.86 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.82, яка відрізняється тим, що присутні 2 замісники R^8 .

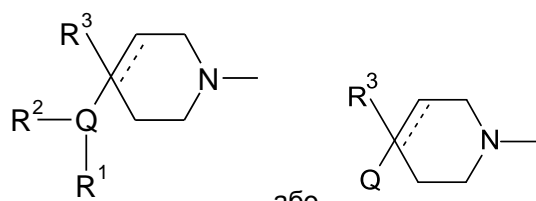
1.87 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу 1.81, 1.82, 1.83, 1.85 і 1.86, яка відрізняється тим, що R^8 , якщо присутня, вибрана з флуору; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5 ; $CONR^5R^6$; SR^5 ; SOR^5 і SO_2R^5 ; і C_{1-6} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один або два, але не всі, атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S, і їх окиснених форм.

45 1.88 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.87, яка відрізняється тим, що R^8 вибрана з флуору; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; COR^5 ; $COOR^5$; $OCOR^5$ і SO_2R^5 ; і C_{1-4} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один або два, але не всі, атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщеними гетероатомом, вибраним із O, N і S, і їх окиснених форм.

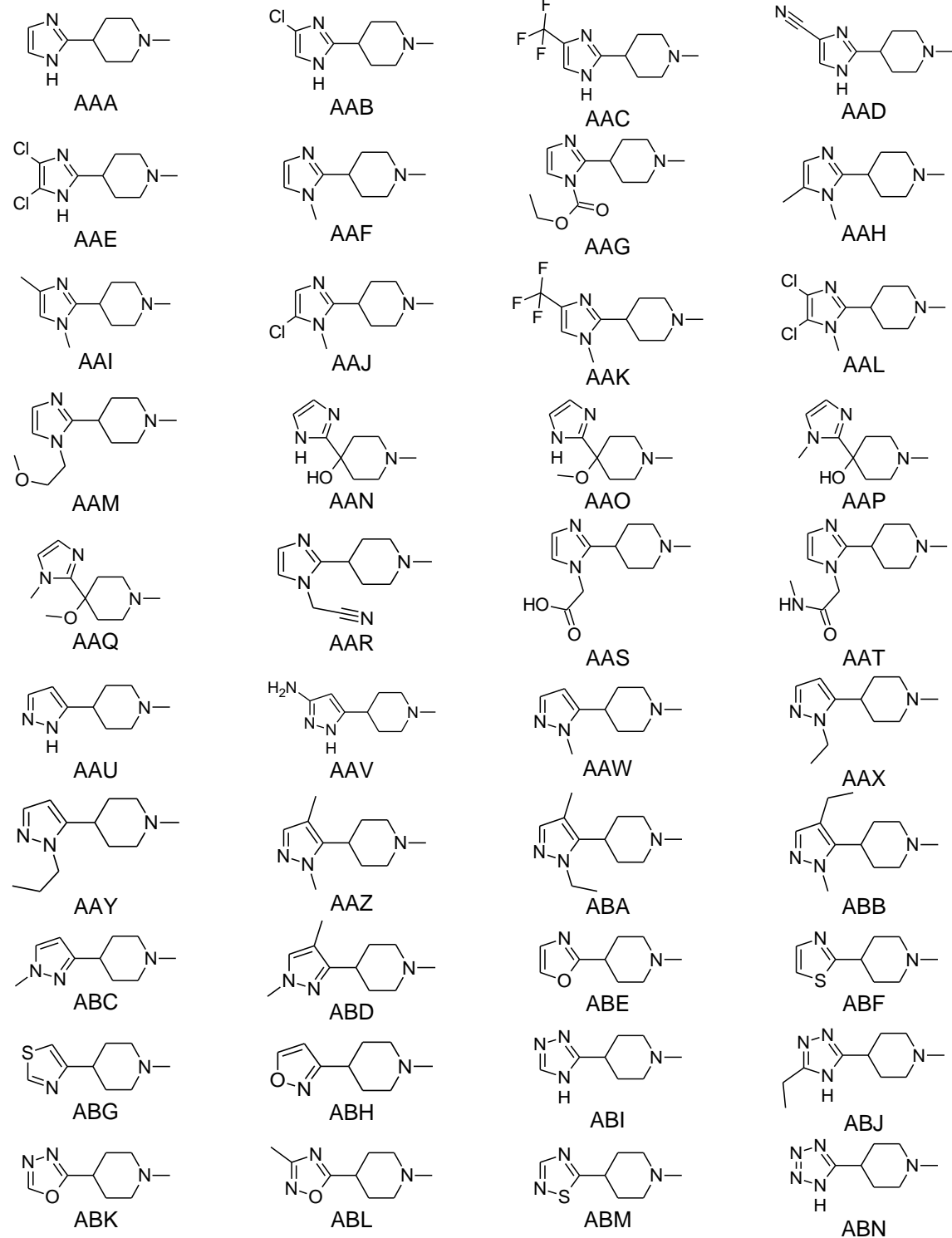
50 1.89 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.88, яка відрізняється тим, що R^8 вибрана з флуору; ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; і C_{1-4} неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору.

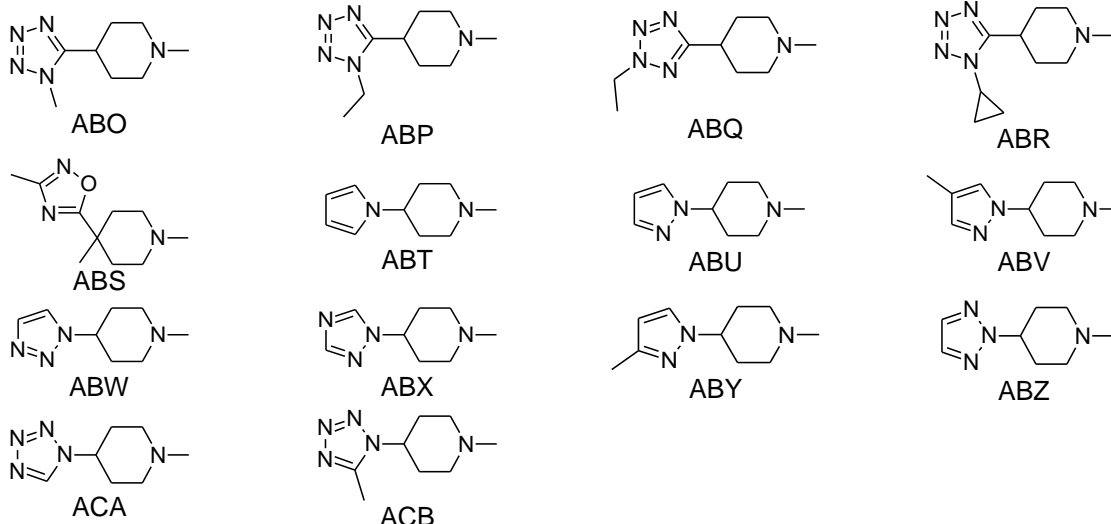
55 1.90 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.89, яка відрізняється тим, що R^8 вибрана з ціано; оксо; гідрокси; OR^5 ; NR^5R^6 ; і C_{1-4} алкілу.

1.91 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.40 і від 1.42 до 1.53, яка відрізняється тим, що фрагмент:

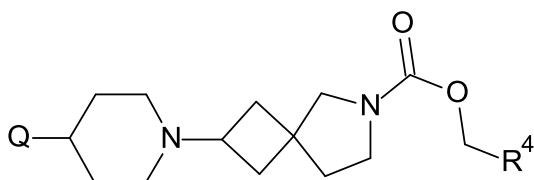


вибрано з груп від ААА до АСВ нижче:



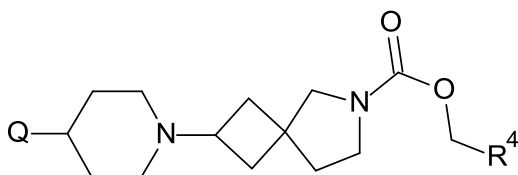


1.92 Сполука формули (2) або формули 2a:



(2),

де Q являє собою необов'язково заміщений радикал 5 або 6-членного гетероциклічного або гетероарильного кільця, що має один або більше атомів нітрогену, і R⁴ знаходиться відповідно з визначенням за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.48 до 1.53; або



(2a),

де Q являє собою необов'язково заміщений радикал 5, 6 або 7-членного гетероциклічного або гетероарильного кільця, що має один або більше атомів нітрогену, і R⁴ знаходиться відповідно з визначенням за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.48 до 1.53.

1.93 Сполука згідно формули (2) або формули (2a), яка відрізняється тим, що Q має один або більше замісників, наприклад один, два або три замісники, які вибрані з (L)-R¹⁰, (L)-R¹¹ і (L)-R¹², де L являє собою зв'язок або групу CH₂; R¹⁰, R¹¹ і R¹² незалежно вибрані із гідрогену; флуору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR¹⁵; NR¹⁵R¹⁶; COR¹⁵; CSR¹⁵; COOR¹⁵; COSR¹⁵; OCOR¹⁵; NR¹⁷COR¹⁵; CONR¹⁵R¹⁶; CSNR¹⁵R¹⁶; NR¹⁷CONR¹⁵R¹⁶; R¹⁷COOR¹⁵; OCONR¹⁵R¹⁶; SR¹⁵; SOR¹⁵ і SO₂R¹⁵; C₁₋₆ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один або два, але не всі, атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщеними гетероатомом, вибраним із O, N і S, і їх окиснених форм; і необов'язково заміщеного 5- або 6-членного кільця, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних із O, N і S, і їх окиснених форм;

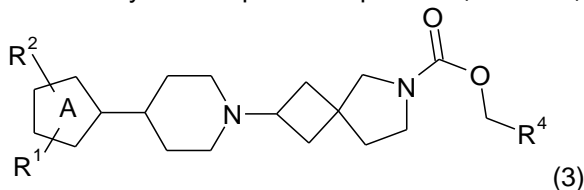
при цьому необов'язкові замісники для необов'язково заміщеного 5- або 6-членного кільця вибрані з групи R⁸, що складається з гідрогену; флуору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; NR⁷COOR⁵; OCONR⁵R⁶; SR⁵; SOR⁵ і SO₂R⁵; і C₁₋₆ неароматичної вуглеводневої групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору і причому один або два, але не всі, атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщеними гетероатомом, вибраним із O, N і S, і їх окиснених форм;

при цьому R¹⁵, R¹⁶ і R¹⁷ є однаковими або різними, або можуть бути сполучені разом з утворенням кільця, і кожен незалежно вибрано з гідрогену, неароматичної C₁₋₆ вуглеводневої групи, необов'язково заміщеної одним або більше атомами флуору і причому один або два, але не всі, атоми карбону вуглеводневої групи можуть бути необов'язково заміщеними

гетероатомом, вибраним із O, N і S, і їх окиснених форм; або групи формули $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{COOR}^b$; або групи формули $(\text{L})-\text{R}^{18}$, де L являє собою зв'язок або групу CH_2 і R^{18} являє собою необов'язково 5- або 6-членне кільце, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатому, вибраних із O, N і S, і їх окиснених форм;

5 при цьому необов'язкові замісники для необов'язково заміщеного 5 - або 6-членного кільця вибрані з групи R^8 .

1.94 Сполука за Варіантами реалізації винаходу від 1.1 до 1.93, що має формулу (3):

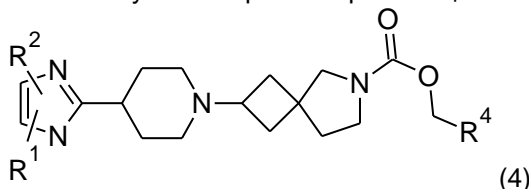


10 де R^1 , R^2 і R^4 знаходяться відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.40 і від 1.42 до 1.90 і кільце А являє собою п'ятичленне гетероциклічне або гетероарильне кільце, що містить один або два нітрогеновмісних кільцевих члени.

1.95 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.94, яка відрізняється тим, що кільце А являє собою гетероарильне кільце, що містить два нітрогеновмісних кільцевих члени.

15 1.96 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.95, яка відрізняється тим, що кільце А являє собою імідазольне кільце.

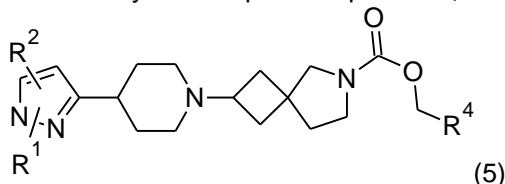
1.97 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.96, що має формулу (4):



де R^1 , R^2 і R^4 знаходяться відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.40 і від 1.42 до 1.90.

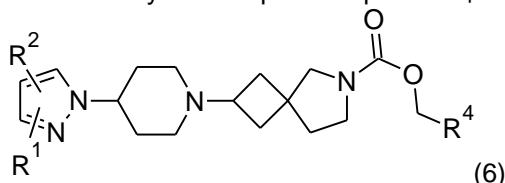
20 1.98 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.95, яка відрізняється тим, що кільце А являє собою піразольне кільце.

1.99 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.98, що має формулу (5):



25 де R^1 , R^2 і R^4 знаходяться відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.40 і від 1.42 до 1.90.

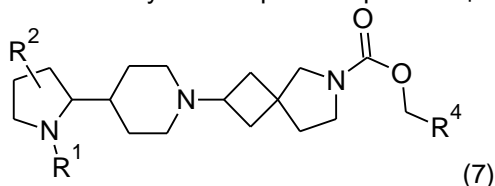
1.100 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.98, що має формулу (6):



де R^1 , R^2 і R^4 знаходяться відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.40 і від 1.42 до 1.90.

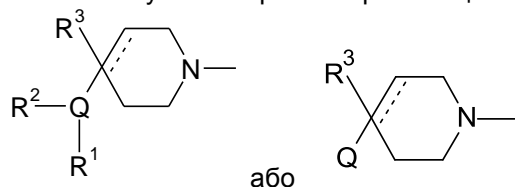
30 1.101 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.94, яка відрізняється тим, що кільце А являє собою 5-членне п'ятичленне гетероциклічне кільце, що містить один атом нітрогену.

1.102 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.101, що має формулу (7):

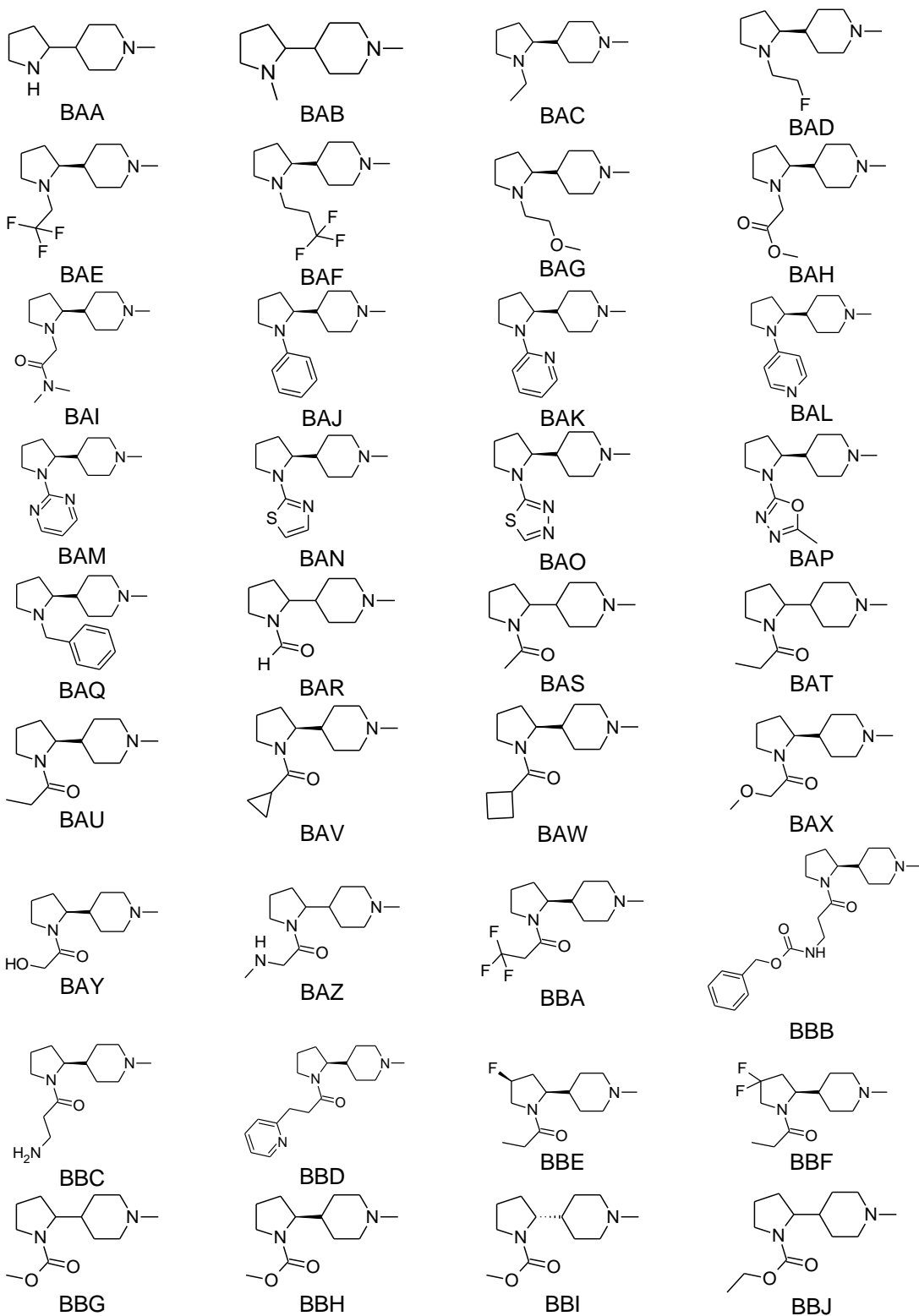


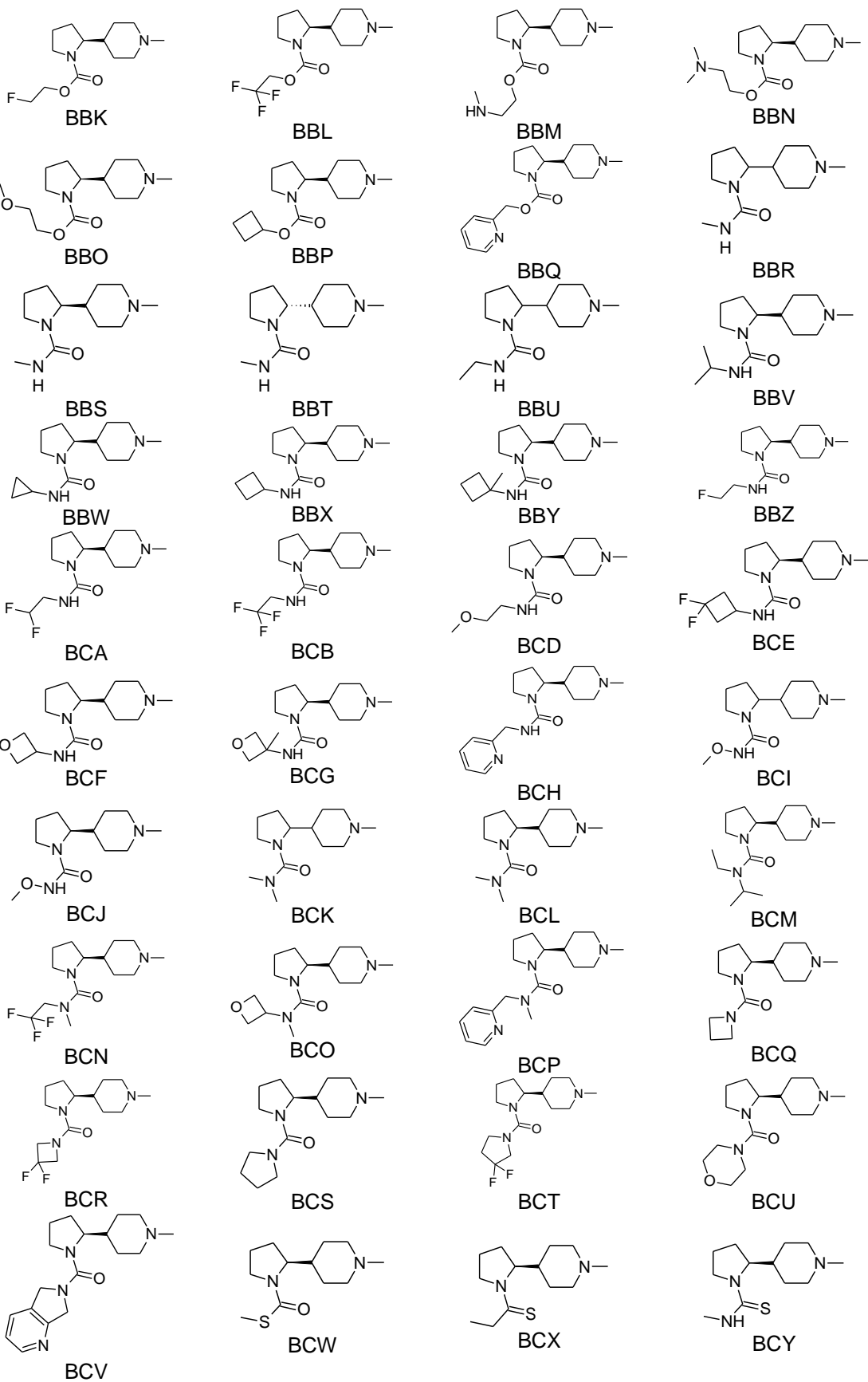
35 де R^1 , R^2 і R^4 знаходяться відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.40 і від 1.42 до 1.90.

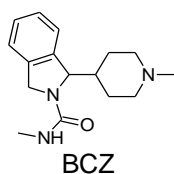
1.103 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.101, яка відрізняється тим, що фрагмент:



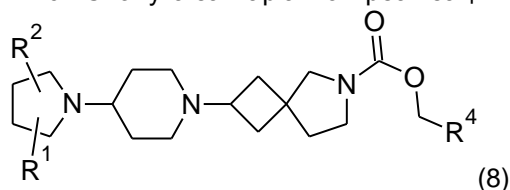
вибрано з груп від BAA до BCZ нижче:





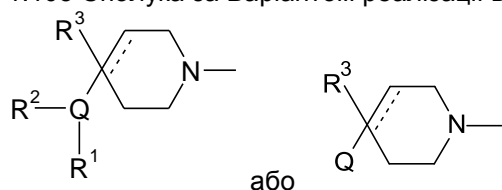


1.104 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.101, що має формулу (8):

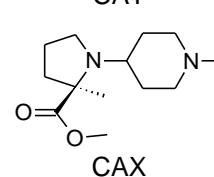
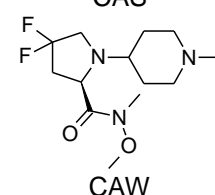
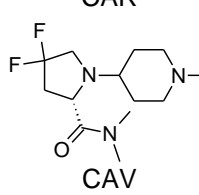
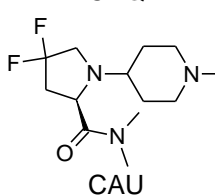
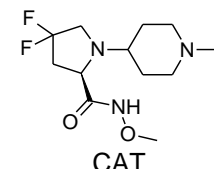
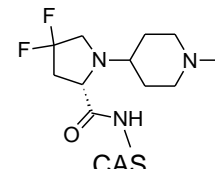
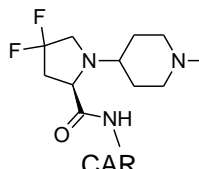
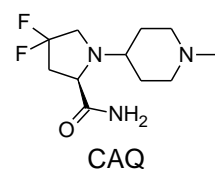
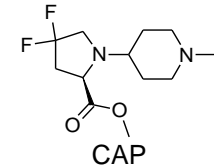
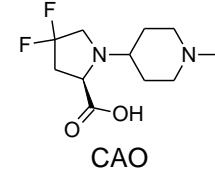
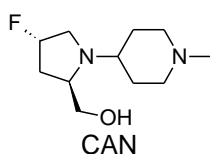
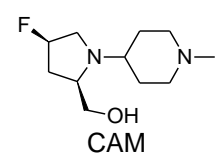
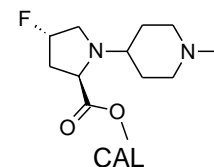
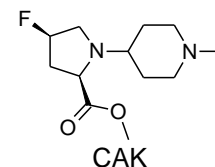
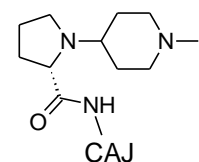
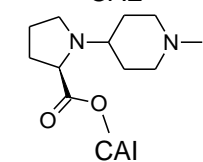
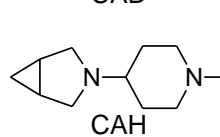
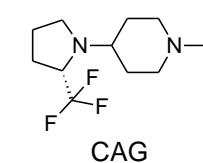
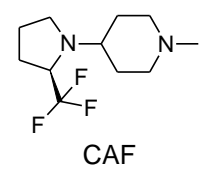
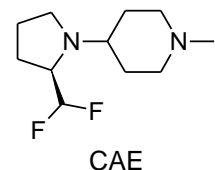
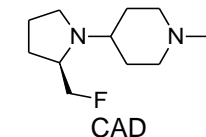
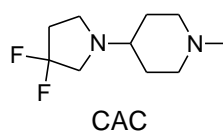
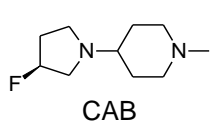
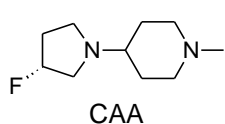


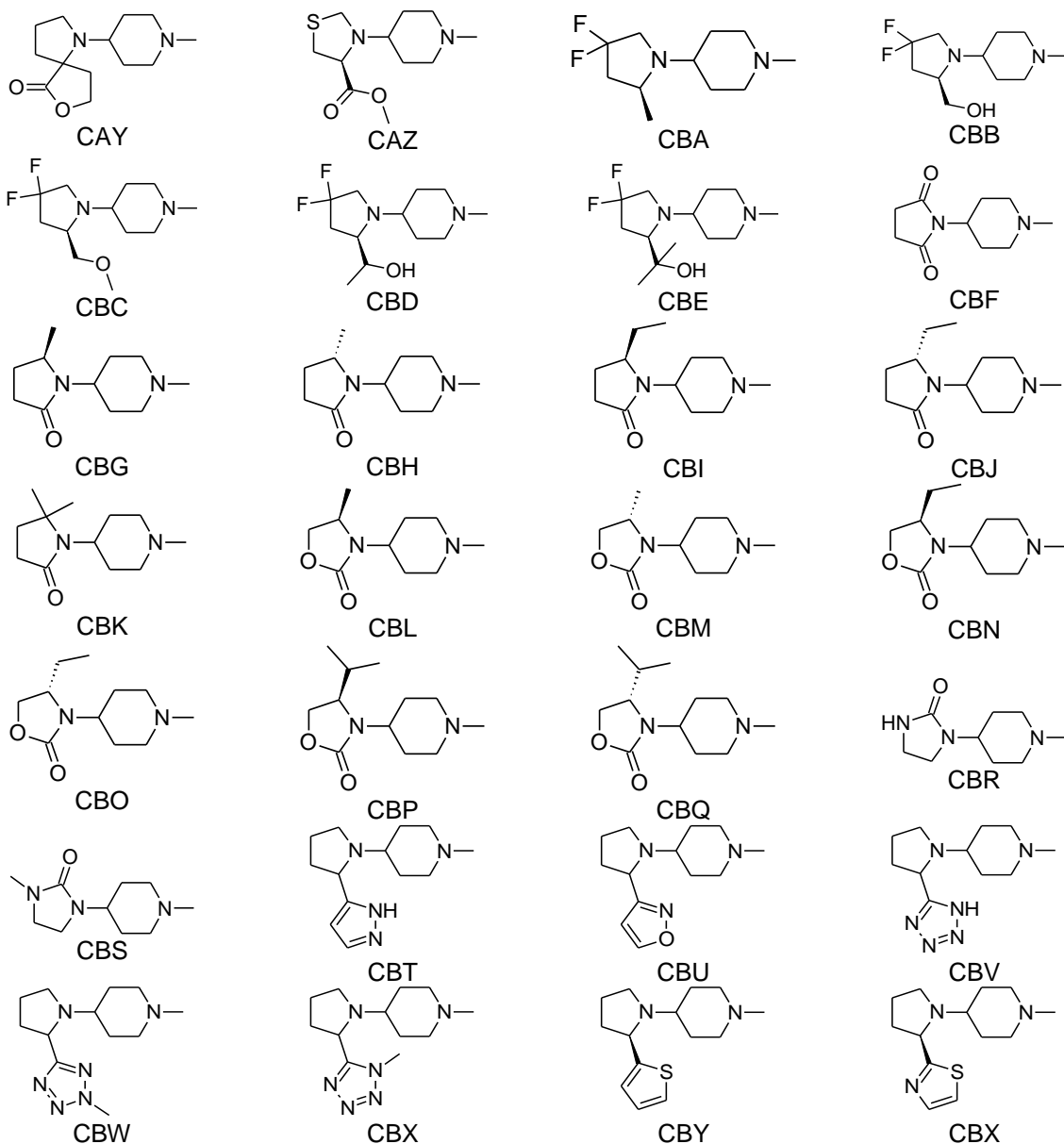
де R^1 , R^2 і R^4 знаходяться відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.40 і від 1.42 до 1.90.

1.105 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.101, яка відрізняється тим, що фрагмент:



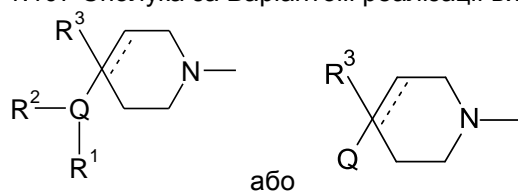
вибрано з груп від CAA до CBX нижче:



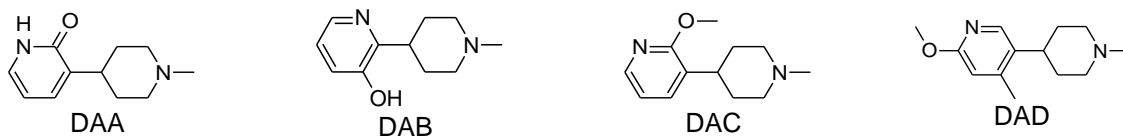


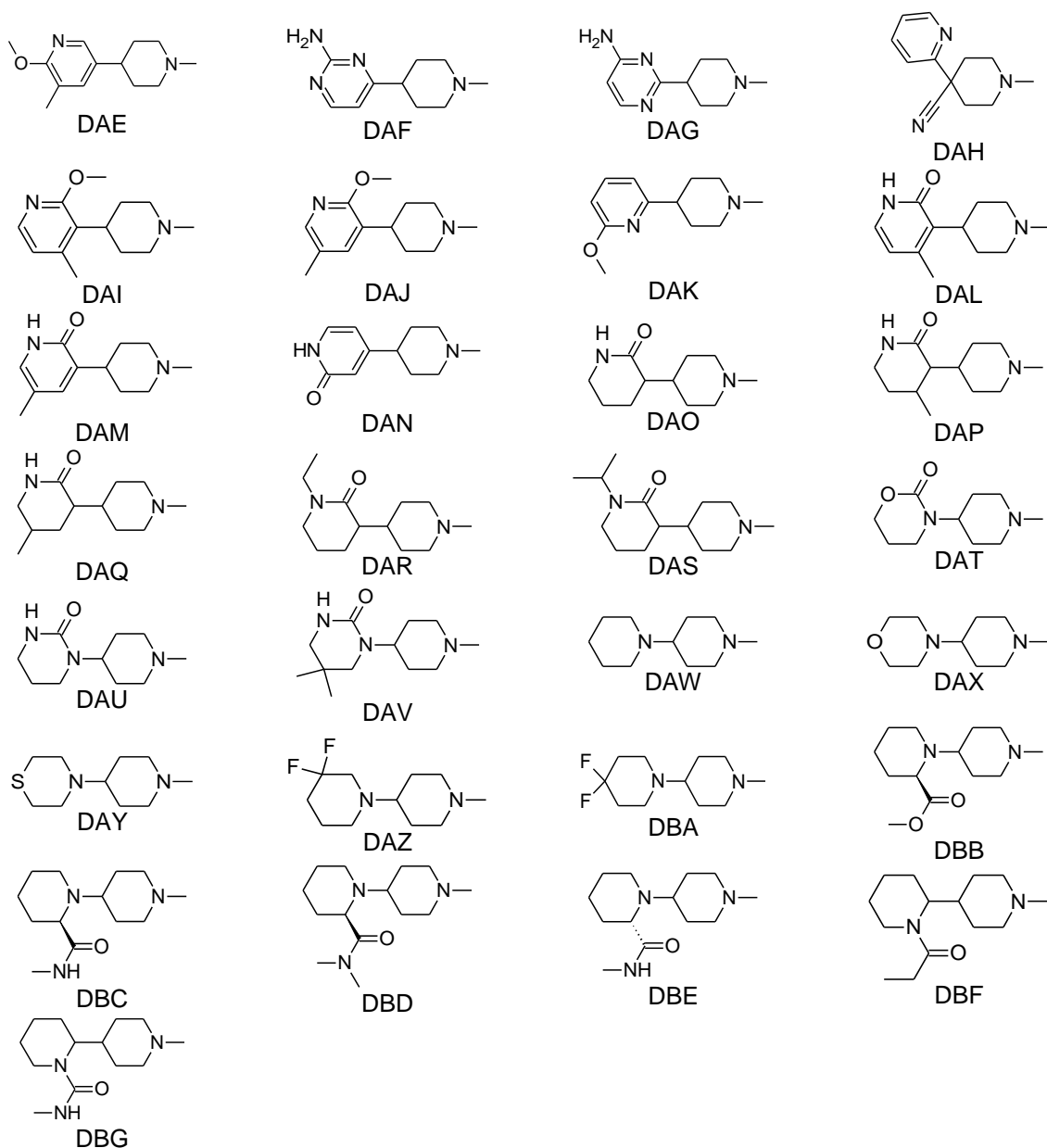
1.106 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.1, яка відрізняється тим, що Q являє собою шестичленне моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 члени гетероатомного кільця, вибраних із N, O і S.

5 1.107 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.106, яка відрізняється тим, що фрагмент:



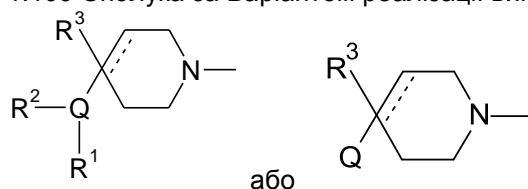
вибрано з груп від DAA до DBG нижче:



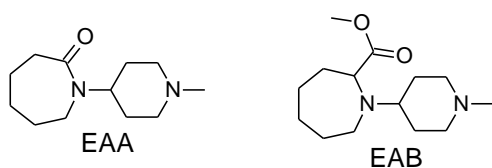


1.108 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.1, яка відрізняється тим, що Q являє собою семичленне моноциклічне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 члени гетероатомного кільця, вибраних із N, O і S.

5 1.109 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.108, яка відрізняється тим, що фрагмент:



вибрано з груп від EAA до EAB нижче:



1.110 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.1, яка знаходиться відповідно із визначеннями у будь-якому із Прикладів від 1-1 до 1-73, від 2-1 до 2-138, від 3-1 до 3-16, від 4-1 до 4-20 або від 5-1 до 5-2.

1.111 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.110, що має молекулярну масу менше ніж 550.

1.112 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.111, що має молекулярну масу менше ніж 500.

1.113 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.112, що має молекулярну масу рівну або меншу ніж 450.

1.114 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.113, яка знаходиться у формі солі.

1.115 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.114, яка відрізняється тим, що сіль являє собою кислотно-адитивну сіль.

1.116 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.115 або Варіантом реалізації винаходу 1.115, яка відрізняється тим, що сіль являє собою фармацевтично прийнятну сіль.

Визначення

В даному документі використані наступні визначення, якщо не вказано інше.

Термін «лікування», по відношенню до використань сполук формули (1), (1a) або (1b), використано для опису будь-якої форми дії, коли сполука вводиться суб'єкту, що страждає на або з ризиком страждання на, або з потенційним ризиком страждання на вказану хворобу або порушення. Тому термін «лікування» охоплює як профілактичне лікування, так і лікування, коли проявляються вимірювані і такі, що піддаються визначенню симптоми захворювання або порушення.

Терміном «ефективна терапевтична кількість» у контексті даного документу (наприклад, по відношенню до способів лікування захворювання або патологічного стану) називають кількість сполуки, яка є ефективною для отримання бажаного терапевтичного ефекту. Наприклад, якщо патологічний стан являє собою біль, то ефективна терапевтична кількість являє собою кількість достатню для забезпечення бажаного рівня полегшення болі. Бажаний рівень полегшення болю може являти собою, наприклад, повне усунення болю або зменшення тяжкості болю.

Терміном «неароматична вуглеводнева група» як у випадку «C₁₋₁₀ неароматичної вуглеводневої групи» або «ациклічної C₁₋₅ неароматичної вуглеводневої групи» називають групу, що складається із атомів карбону і гідрогену, і не містить ароматичних кілець. Вуглеводнева група може бути повністю насиченою або може містити один або більше подвійний карбон-карбонів зв'язок або потрійний карбон-карбонів зв'язки, або потрійних карбон-карбонів зв'язків, або комбінацію подвійних і потрійних зв'язків. Вуглеводнева група може бути групою з лінійним або розгалуженим ланцюгом або може складатися з або містити циклічну групу. Тому термін неароматичний вуглеводень включає алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалкілалкіл, циклоалкенілалкіл та ін.

Терміни «алкіл», «алкеніл», «алкініл», «циклоалкіл» арил, гетероарил і «циклоалкеніл» використані у прийнятому значенні (наприклад, відповідно із визначеннями в IUPAC Gold Book), якщо не вказано інше.

Терміном «насичена вуглеводнева група», як у випадку «C₁₋₄ насиченої вуглеводневої групи», називають вуглеводневу групу, що не містить подвійних або потрійних карбон-карбонів зв'язків. Насичена вуглеводнева група може, таким чином, являти собою алкілну групу, циклоалкілну групу, циклоалкілалкілну групу, алкілциклоалкілну групу або алкілциклоалкілалкілну групу. Приклади C₁₋₄ насичених вуглеводневих груп включають C₁₋₄ алкільні групи, циклопропіл, циклобутил і циклопропілметил.

Термін «циклоалкіл» у контексті даного документу, коли дозволяє вказане число атомів карбону, включає як моноциклічні циклоалкільні групи, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил, так і біциклічні, і трициклічні групи. Біциклічні циклоалкільні групи включають місткові кільцеві системи, такі як біциклопентан, біциклооктан і адамантан.

У визначеннях R¹, R², R³ і R⁴ вище, де вказано, один або два, але не всі, атоми карбону неароматичної вуглеводневої групи необов'язково можуть бути заміщеними на гетероатом, вибраний з O, N і S і (у випадку R¹ і R⁴) їх окиснених форм. Зрозуміло, що коли атом карбону заміщений на гетероатом, нижчі валентності гетероатомів у порівнянні з карбоном означають, що менше число атомів зв'язано з гетероатомом, ніж могло б бути зв'язане з атомом карбону, який би було замінено. Тому, наприклад, заміна атому карбону (чотирьохвалентний) в групі CH₂ оксигеном (двохвалентний) буде означати, що отримана молекула буде містити на два атоми гідрогену менше і заміна атому карбону (чотирьохвалентний) у групі CH₂ нітрогеном

(трёхвалентний) буде означати, що отримана молекула буде містити на один атом гідрогену менше.

Приклади гетероатомних заміни для атомів карбону включають заміну атому карбону в ланцюгу-CH₂-CH₂-CH₂- на кисень або сульфур з отриманням як -CH₂-O-CH₂-, так і тіоетеру -CH₂-S-CH₂-, заміну атому карбону в групі CH₂-C≡C-H на нітроген з отриманням нітрильної (ціано) групи CH₂-C≡N, заміну атому карбону в групі -CH₂-CH₂-CH₂- на C=O з отриманням кетону -CH₂-C(O)-CH₂-, заміни атому карбону в групі -CH₂-CH₂-CH₂- на S=O або SO₂ з отриманням сульфоксиду -CH₂-S(O)-CH₂- або сульфону-CH₂-S(O)₂-CH₂-, заміну атому карбону в ланцюгу -CH₂-CH₂-CH₂- на C(O)NH з отриманням аміду -CH₂-CH₂-C(O)-NH-, заміну атому карбону в ланцюгу -CH₂-CH₂-CH₂- нітрогеном з отриманням аміну -CH₂-NH-CH₂-, і заміну атому карбону в ланцюгу -CH₂-CH₂-CH₂- на C(O)O з отриманням естеру (або карбонової кислоти) -CH₂-CH₂-C(O)-O-. В кожній із таких заміни по меншій мірі один атом карбону вуглеводневої групи повинен залишатися.

Солі

Більшість сполук формули (1), (1a) або (1b) може існувати у формі солей, наприклад кислотнo-адитивних солей або, в деяких випадках, солей органічних або неорганічних основ, таких як карбоксилатні, сульфонатні і фосфатні солі. Всі такі солі знаходяться в межах опису даного винаходу, і посилання на сполуки формули (1), (1a) або (1b) сполуки в формі солей відповідно з визначеннями в Варіантах реалізації винаходу від 1.114 до 1.116.

В основному солі являють собою кислотнo-адитивні солі.

Солі за даним винаходом можуть бути синтезовані із вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, за допомогою прийнятих способів, таких як способи, описані в *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 сторінок, серпень 2002. Зазвичай такі солі можуть бути отримані за допомогою приведення в контакт вільних кислотних або основних форм даних сполук з відповідною основою або кислотою у воді або органічному розчиннику, або суміші обох; зазвичай використовують неводне середовище, таке як діетиловий етер, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил.

Кислотнo-адитивні солі (відповідно із визначенням в Варіанті реалізації винаходу 1.120) можуть бути утворені із широкою різноманітністю кислот, як неорганічних, так і органічних. Приклади кислотнo-адитивних солей, що знаходяться в межах Варіанту реалізації винаходу 1.120, включають моно- або дисолі, утворені з кислотою, що вибрана з групи, що складається з оцтової, 2,2-дихлороцтової, адипінової, альгінової, аскорбінової (наприклад, L-аскорбінової, L-аспарагінової, бензенсульфонової, бензойної, 4-ацетамідобензойної, масляної, (+) камфорної, камфорсульфонової, (+) - (1S) -камфор-10-сульфонової, капринової, капронової, каприлової, коричної, лимонної, цикламової, додецилсірчаної, етан-1,2-дисульфонової, етансульфонової, 2-гідроксиетансульфонової, мурашиної, фумарової, слизової, гентизинової, глюкогептонової, D-глюконової, глюкуронової (наприклад, D-глюкуронової), глутамінової (наприклад, L-глутамінової), α-оксоглутарової, гліколевої, гіппурової, галогеноводневих кислот (наприклад, бромоводневої, хлороводневої, йодоводневої), ізетінової, молочної (наприклад, (+) - L-молочної, (±) -DL-молочної), лактобіонової, малеїнової, яблучної, (-) - L-яблучної, маленової, (±) -DL-мигдальної, метансульфонової, нафталін-2-сульфонової, нафталін-1,5-дисульфонової, 1-гідрокси-2-нафтоїної, нікотинової, нітратної, олеїнової, оротової, щавлевої, пальмітинової, памової, фосфорної, пропіонової, піровиноградної, L-піроглютамінової, саліцилової, 4-аміно-саліцилової, себацінової, стеаринової, бурштинової, сульфатної, дигалової, (+) - L-винної, тіоціанової, p- толуолсульфонової, ундеценної і валеріаної кислот, так само як і ацильованих амінокислот і катіонообмінних смол.

Якщо сполуки формули (1), (1a) або (1b) містять функціональну аміногрупу, вони можуть утворювати четвертинні амонієві солі, наприклад, за реакцією з алкілюючим агентом, згідно із Способами, відомими спеціалісту в цій галузі техніки. Такі четвертинні амонієві сполуки знаходяться в межах об'єму формули (1), (1a) або (1b).

Сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді моно- або дисолей, у залежності від pKa кислоти з якої утворюється сіль.

Сільові форми сполук за даним винаходом зазвичай являють собою фармацевтично прийнятні солі, і приклади фармацевтично прийнятих солей розглянуті в Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Том 66, с. 1-19. Тим не менше, солі, які не є фармацевтично прийнятними, можуть бути отримані як форми проміжних сполук, які потім можуть бути перетворені в фармацевтично прийнятні солі. Такі форми фармацевтично неприйнятних солей, які можуть бути прийнятні, наприклад, при очистці або розділенні сполук за даним винаходом, також є частиною даного винаходу.

Стереоізомери

Стереоізомери являють собою ізомерні молекули, що мають однакову молекулярну формулу і послідовність зв'язаних атомів, але відрізняються тривимірною орієнтацією їх зв'язків у просторі. Стереоізомери можуть бути, наприклад, геометричними ізомерами або оптичними ізомерами.

Геометричні Ізомери

В геометричних ізомерах ізомерія обумовлена різними положеннями атому або групи відносно подвійного зв'язку, як в цис і транс (Z і E) ізомерії відно подвійного зв'язку карбон-карбон або цис і транс ізомерах відносно амідного зв'язку, або син і анти ізомерії відносно подвійного зв'язку карбон-нітроген (наприклад, в оксими), або ротаційної ізомерії відносно зв'язку, навколо якого обертання обмежене, або цис і транс ізомерії відносно кільця, такого як циклоалканове кільце.

Відповідно, в іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.121) у винаході запропоновано геометричний ізомер сполуки за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.116.

Оптичні Ізомери

Якщо сполуки даної формули містять один або більше хіральних центрів і можуть існувати у формі двох або більше оптичних ізомерів, то посилання на сполуки включають всі їх оптичні ізомерні форми (наприклад, енантіомери, епімери і діастереомери), як і індивідуальні оптичні ізомери, або суміші (наприклад, рацемічні суміші) так і два або більше оптичних ізомери, якщо контекст опису не потребує іншого.

Відповідно, у іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.132) у винаході запропоновано Сполуку за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.121, яка містить хіральний центр.

Оптичні ізомери можуть бути охарактеризовані і ідентифіковані за їх оптичною активністю (наприклад, як + і - ізомери, або d і l ізомери) або вони можуть бути охарактеризовані в термінах їх абсолютної стереохімічної конфігурації, використовуючи «R і S» номенклатуру, запропоновану Каном, Інгольдом і Прелогом, див. Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1992, с. 109-114, і також див. Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415. Оптичні ізомери можуть бути розділені за допомогою ряду технік, включаючи хіральну хроматографію (хроматографію на хіральній фазі) і таких технік, які добре відомі спеціалісту в цій галузі техніки. У якості альтернативи хіральній хроматографії, оптичні ізомери можуть бути розділені шляхом утворення діастереомерних солей з хіральними кислотами, такими як (+)-винна кислота, (-)-піроглутамінова кислота, (-)-ди-толуеніл-L-винна кислота, (+)-мигдалева кислота, (-)-яблучна кислота, і (-)-камфорсульфонова, розділяючи діастереомери вибірковою кристалізацією, і потім розклавши солі з отриманням індивідуальних енантіомерів у формі вільних основ.

Якщо сполуки за даним винаходом існують у вигляді двох або більше форм оптичних ізомерів, один енантіомер із пари енантіомерів може показати переваги відносно іншого енантіомера, наприклад, в термінах біологічної активності. Тому, при певних умовах, може бути бажаним використання як лікарського засобу тільки одного із пари енантіомерів або тільки одного із багатьох діастереомерів.

Відповідно, в іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.133), у винаході запропоновано композиції, що містять сполуку згідно Варіанту реалізації винаходу 1.132, що має один або більше хіральних центрів, в яких щонайменше 55 % (наприклад, щонайменше 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % або 95 %) сполуки за Варіантом реалізації винаходу 1.108 присутні у вигляді одного оптичного ізомеру (наприклад, енантіомеру або діастереомеру).

В одному загальному варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.134), 99 % або більше (наприклад, суттєва частина) загальної кількості сполуки (або сполуки для використання) сполуки за Варіантом реалізації винаходу 1.132 присутні у формі одного оптичного ізомера.

Наприклад, в одному варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.135) сполука присутня у вигляді одного енантіомеру.

У іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.136), сполука присутня у вигляді одного діастереомеру.

У винаході також запропоновано суміші оптичних ізомерів, які можуть бути рацемічними або нерацемічними. Так, у винаході запропоновано:

1.137 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.132, яка знаходиться у формі рацемічної суміші оптичних ізомерів.

1.138 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.132, яка знаходиться у формі нерацемічної суміші оптичних ізомерів.

Ізотопи

Сполуки за даним винаходом відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.138 можуть містити одне або більше ізоотопних заміщень, і посилання на певний елемент знаходиться в межах об'єму всіх ізоотопів даного елемента. Наприклад, посилання на водень знаходиться в межах всього об'єму його ізоотопів ^1H , ^2H (D) і ^3H (T). Аналогічно, посилання на карбон або кисень знаходяться в межах об'єму, відповідно ^{12}C , ^{13}C і ^{14}C , і ^{16}O , і ^{18}O .

Аналогічно, посилання на конкретну функціональну групу також знаходиться в межах об'єму її ізоотопних варіацій, якщо в контексті даного опису не вказано інше. Наприклад, посилання на алкільну групу, таку як етильна група також включає варіації, в яких один або більше атомів водню в групі знаходиться в формі дейтерієвого або тритієвого ізоотопу, наприклад, як в етильній групі, в якій всі п'ять атомів водню знаходяться у формі дейтерієвого ізоотопу (пердейтероетильна група).

Ізотопи можуть бути радіоактивними або нерадіоактивними. В одному варіанті реалізації даного винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.140) Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.138 не містить радіоактивних ізоотопів. Такі сполуки є переважними для використання в терапевтичних цілях. В іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.141), тим не менше, сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.138 може містити один або більше радіоактивних ізоотопів. Сполуки, що містять такі радіоактивні ізотопи, можуть бути придатними для діагностичних цілей.

Сольвати

Сполуки формули (1), (1a) або (1b) відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.141 можуть утворювати сольвати. Переважні сольвати являють собою сольвати, утворені шляхом введення в структуру сполуки, що знаходиться в твердому стані (наприклад, кристалічну структуру), за даним винаходом молекули нетоксичного фармацевтично прийняттого розчинника (надалі - сольватуєчий розчинник). Приклади таких розчинників включають воду, спирти (такі як етанол, ізопропанол і бутанол) і диметилсульфоксид. Сольвати можуть бути отримані шляхом перекристалізації сполук за даним винаходом із розчинника або суміші розчинників, що містить сольватуєчий розчинник. Незалежно від того, чи утворюються сольвати, у будь-якому окремо взятому випадку вони можуть визначатися за допомогою аналізу кристалів сполук, використовуючи гарно відомі і стандартні техніки, такі як термічний гравіметричний аналіз (TGE), диференціальна скануюча калориметрія (DSC) і рентгенівська кристалографія. Сольвати можуть являти собою стехіометричні або нестехіометричні сольвати. Конкретні переважні сольвати являють собою гідрати і приклади гідратів включають гемігідрати, моногідрати і дігідрати.

Відповідно, в додаткових варіантах реалізації винаходу 1.150 і 1.151 у винаході запропоновано:

1.151 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.141 в формі сольвату.

1.152 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 1.151, яка відрізняється тим, що сольват являє собою гідрат.

Для більш детального розгляду сольватів і способів, що використані для їх отримання і характеристики, див. Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, опублікована SSCI, Inc of West Lafayette, Індіана, США, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Альтернативно, більш вірогідно, ніж в гідратній, сполуки за даним винаходом можуть знаходитися у безводній формі. Тому, в іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.153) у винаході запропоновано сполуку відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.141 у безводній формі (наприклад, безводній кристалічній формі).

Кристалічні і аморфні форми

Сполуки за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.153 можуть існувати в кристалічній або некристалічній (наприклад, аморфній) формі. Існує чи ні сполука в кристалічній формі може бути легко визначено за допомогою стандартних технік, таких як порошкова рентгенівська дифракція (XRPD). Кристали і їх кристалічні структури можуть бути охарактеризовані, використовуючи ряд технік, включаючи рентгенівську кристалографію монокристалу, порошкову рентгенівську дифракцію (XRPD), диференціальну скануючу калориметрію (DSC) і інфрачервону спектроскопію, наприклад ІЧ-спектроскопію з Фур'є-перетворенням (FTIR). Поведінка кристалів в умовах змінної вологості може аналізуватися

шляхом досліджень гравіметричної сорбції пари і також допомогою XRPD. Визначення кристалічної структури сполук може бути виконане за допомогою рентгенівської кристалографії, яка може бути проведена відповідно з традиційно прийнятими способами, такими як ті, що описані в даному документі і описані в *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovazzo, H.L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti and M. Catti, (International Union of Crystallography /Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)).

Дана техніка включає аналіз і інтерпретацію рентгенівської дифракції монокристалу. В аморфному тілі зазвичай існуючі у кристалічній формі, тримерні структури не існують і положення молекул відносно один одного в аморфному тілі є винятково випадковими, див., наприклад, Hancock et al. *J. Pharm. Sci* (1997, 86, 1).

Відповідно, в додаткових варіантах реалізації винаходу, у винаході запропоновано:

1.160 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.153 у кристалічній формі.

1.161 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.153, яка знаходиться:

(а) від 50 до 100 % в кристалічній формі, і більш конкретно знаходиться щонайменше 50 % в кристалічній формі або щонайменше 60 % в кристалічній формі, або щонайменше 70 % в кристалічній формі, або щонайменше 80 % в кристалічній формі, або щонайменше 90 % в кристалічній формі, або щонайменше 95 % в кристалічній формі, або щонайменше 98 % в кристалічній формі, або щонайменше 99 % в кристалічній формі, або щонайменше 99,5 % в кристалічній формі, або щонайменше 99,9 % в кристалічній формі, наприклад 100 % в кристалічній формі.

1.162 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.153, яка знаходиться в аморфній формі.

Проліки

Сполуки формули (1), (1a) або (1b) відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.162 можуть бути представлені в формі проліків. Під «проліками» мають на увазі, наприклад, будь-яку сполуку, яка перетворюється *in vivo* в біологічно активну сполуку формули (1), (1a) або (1b), відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.162.

Наприклад, деякі проліки являють собою естери активної сполуки (наприклад, фізіологічно прийнятний естер, що розкладається метаболічно). Під час метаболізму естерна група (-C(=O)OR) розщеплюється з утворенням активних ліків. Такі естери можуть бути утворені шляхом естерифікації, наприклад, будь-якої гідроксильної групи, що міститься у вихідній сполуці, де необхідно, попереджуючи захист будь-якої іншої реакційно здатної групи, що міститься в вихідній сполуці, з наступним зняттям захисту, якщо необхідно.

Також деякі проліки активуються під дією ферментів з утворенням активної сполуки або сполуки, яка в умовах додаткової хімічної реакції дає активну сполуку (наприклад, як в ADEPT, GDEPT, LIDEPT, і т. п.). Наприклад, проліки можуть являти собою похідну цукру або іншого глікозидного кон'югату, або може являти собою естер амінокислоти.

Відповідно, в іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.170) у винаході запропоновано проліки сполуки відповідно із визначеннями за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.170, причому сполука містить функціональну групу, здатну перетворюватися у фізіологічних умовах з утворенням гідроксильної групи або аміногрупи.

Комплекси і клатрати

Також формулою (1), (1a) або (1b) в Варіантах реалізації винаходу від 1.1 до 1.170 охоплені комплекси (наприклад, комплекси включення або клатрати зі сполуками, такими як циклодекстрини або комплекси с металами) сполук за Варіантом реалізації винаходу від 1.1 до 1.170.

Відповідно у іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 1.180) у винаході запропоновано сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.170 у формі комплексу або клатрата.

Біологічна активність і використання в терапевтичних цілях

Сполуки за даним винаходом володіють активністю у якості агоністів рецептору M1. Мускаринова активність сполук може бути визначена, використовуючи дослідження Фосфо-ERK1/2, описане нижче у Прикладі А.

Значною перевагою сполук за даним винаходом є те, що вони є високо селективними по відношенню до рецептора M1 відносно M2 і M3 підтипів рецепторів. Сполуки за даним винаходом не є агоністами M2 і M3 підтипів рецепторів. Наприклад, при цьому сполуки за даним винаходом зазвичай мають значення reC_{50} щонайменше 6 (переважно щонайменше 6,5) і

значення E_{\max} більш ніж 80 (переважно більше, ніж 95) відносно рецептора M1 в функціональному дослідженні, описаному в Прикладі А, вони можуть мати значення rEC_{50} менше ніж 5 і значення E_{\max} менше ніж 20 %, коли вони тестувалися відносно підтипів M2 і M3 в функціональному дослідженні Приклад А.

Деякі сполуки за даним винаходом також є високо селективними для рецептора M4 відносно рецептора M1. Приклади таких сполук включають сполуки із Прикладів 1-6, 1-9, 1-21 і 2-17.

Інші сполуки за даним винаходом володіють активністю по відношенню до обох рецепторів M1 і M4. Приклади таких сполук включають сполуки із Прикладів від 1-1 до 1-4 і від 1-8 до 1-10 і 2-116.

Відповідно, в Варіантах реалізації винаходу від 2.1 до 2.9 у винаході запропоновано:

2.1 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для використання в медицині.

2.2 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для використання як агоністу мускаринових рецепторів M1 і/або M4.

2.3 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180, яка являє собою агоніст мускаринового рецептора M1, що має rEC_{50} в діапазоні від 6,0 до 8,1 і E_{\max} , що дорівнює щонайменше 90 відносно рецептора M1 в дослідженні Приклад А даного опису або в повністю аналогічному дослідженні, що додається до нього.

2.4 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 2.3, яка являє собою агоніст мускаринового рецептора M1, що має rEC_{50} в діапазоні від 6,5 до 7,5.

2.5 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 2.3 або Варіантом реалізації винаходу 2.4, що має E_{\max} , що дорівнює щонайменше 95 відносно рецептора M1.

2.6 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180, яка являє собою агоніст мускаринового рецептора M4, що має rEC_{50} в діапазоні від 6,0 до 9,0 і E_{\max} щонайменше 90 відносно рецептора M4 в дослідженні Приклад А даного опису або в повністю аналогічному дослідженні, що додається до нього.

2.7 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 2.6, яка являє собою агоніст мускаринового рецептора M4, що має rEC_{50} в діапазоні від 6,5 до 9,0.

2.8 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 2.6 або Варіанту реалізації винаходу 2.7, що має E_{\max} , що дорівнює щонайменше 95 відносно рецептора M4.

2.9 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 2.3 до 2.8, яка являє собою агоніст селективний для рецепторів M1 і/або M4 порівняно із мускариновими рецепторами M2 і M3.

2.10 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 2.9, яка являє собою селективний агоністом для рецептора M1 порівняно с мускариновими рецепторами M2 і M3.

2.11 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 2.9, яка являє собою селективний агоніст для рецептора M4 порівняно с мускариновими рецепторами M2 і M3.

2.12 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 2.3 до 2.5, яка являє собою селективний агоніст для рецептора M1 порівняно с мускариновими рецепторами M2, M3 і M4.

2.13 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 2.6 до 2.8, яка являє собою селективний агоніст для рецептора M4 порівняно с мускариновими рецепторами M1, M2 і M3.

2.14 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 2.3 до 2.8, яка являє собою селективний агоніст для рецепторів M1 і M4 порівняно з мускариновими рецепторами M2 і M3.

2.15 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 2.3 до 2.14, яка має rEC_{50} менше ніж 5 і E_{\max} менше ніж 50 відносно підтипів M2 і M3 мускаринових рецепторів.

2.16 Сполука за Варіантом реалізації винаходу 2.15, яка має rEC_{50} менше ніж 4,5 і/або E_{\max} менше ніж 30 відносно підтипів M2 і M3 мускаринових рецепторів.

2.17 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 і за Варіантами реалізації винаходу від 2.3 до 2.16 для використання при лікуванні захворювання або патологічного стану, опосередкованого мускариновим M1 рецептором.

З огляду на активність як агоністів мускаринових M1 і/або M4 рецепторів, сполуки за даним винаходом можуть бути використанні при лікуванні захворювання Альцгеймера, шизофренії і інших психічних розладів, когнітивних розладів, і інших захворювань, опосередкованих мускариновими M1 і/або M4 рецепторами і можуть бути також використані при лікуванні різноманітних типів болю.

Відповідно, в Варіантах реалізації винаходу від 2.18 до 2.34, у винаході запропоновано:

2.18 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для використання при лікуванні когнітивного розладу або психічного розладу.

2.19 Сполука для використання за Варіантом реалізації винаходу 2.18, яка відрізняється тим, що когнітивний розлад або психічний розлад включає, викликане або пов'язане з

паталогічним станом, Вибраним із когнітивного порушення, помірного когнітивного порушення, лобно-скроневі деменції, мультиінфарктної деменції, деменції з тільцями Леві, пресенільної деменції, сенільної деменції, атаксії Фрідрейха, синдрому Дауна, захворювання Гентінгтона, гіперкінезії, манії, синдрому Туретта, захворювання Альцгеймера, прогресуючого супрануклеарного парезу погляду, погіршення когнітивних функцій, включаючи порушення уваги, орієнтації, здатності до навчання, пам'яті (тобто розлад пам'яті, амнезію, амнестичні розлади, синдром транзиторної глобальної амнезії і пов'язані з віком порушення пам'яті) і мовну функцію; когнітивного порушення як результату інсульту, захворювання Гентінгтона, захворювання Піка, СНІД-асоційованої деменції або інших станів деменції, таких як мультиінфарктна деменція, алкогольна деменція, гіпотіреозна деменція і деменція, асоційовані з іншими дегенеративними захворюваннями, такими як атрофія мозочка і бічний аміотрофічний склероз; інших гострих або підгострих патологічних станів, які можуть обумовлювати зниження когнітивних здатностей, таких як делірій або депресія (псевдодемментного стану) травма, травма голови, пов'язане з віком зниження когнітивних здібностей, інсульт, нейродегенерації, зумовлені дією наркотиків стани, нейротоксичні агенти, вікові когнітивні порушення, пов'язані з аутизмом когнітивні порушення, синдром Дауна, когнітивний розлад, що відноситься до психозу, і когнітивні порушення після ЕСТ; викликані зловживанням наркотиків когнітивні порушення або відміни наркотичного засобу, включаючи нікотин, канабіс, амфетамін, кокаїн, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) і дискінетичні розлади, такі як хвороба Паркінсона, викликаний нейрорептиками паркінсонізм і пізня дискінезія, шизофренія, шизофреноформний розлад, психотична депресія, манія, гостра манія, параноїдальні, галюциногенні і маячні розлади, особистісні розлади, синдроми нав'язливих станів, шизотипичний розлад, маячний розлад, психоз пов'язаний із злоякісною пухлиною, порушення обміну речовин, ендокринне захворювання або нарколепсія, психоз пов'язаний із зловживанням наркотиками відміна наркотичного засобу, біполярні афективні розлади, епілепсія і шизоафективний розлад.

2.20 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для використання при лікуванні захворювання Альцгеймера.

2.21 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для використання при лікуванні шизофренії.

2.22 Спосіб лікування когнітивного розладу у суб'єкту (наприклад, хворого ссавця, такого як людина, наприклад, людина, яка потребує такого лікування), який включає введення терапевтично ефективної дози сполуки будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180.

2.23 Спосіб за Варіантом реалізації винаходу 2.20, який відрізняється тим, що когнітивний розлад включає, викликаний або пов'язаний стан відповідно до визначення в Варіанті реалізації винаходу 2.19.

2.24 Спосіб за Варіантом реалізації винаходу 2.23, який відрізняється тим, що когнітивний розлад викликаний або пов'язаний із захворюванням Альцгеймера.

2.25 Спосіб за Варіантом реалізації винаходу 2.24, який відрізняється тим, що когнітивний розлад являє собою шизофренію.

2.26 Використання сполуки за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для виготовлення лікарських засобів для лікування когнітивного розладу.

2.27 Використання за Варіантом реалізації винаходу 2.26, яке відрізняється тим, що когнітивний розлад включає, розлад викликаний або пов'язаний з патологічним станом відповідно до визначення в Варіанті реалізації винаходу 2.11.

2.28 Використання за Варіантом реалізації винаходу 2.27, яке відрізняється тим, що когнітивний розлад викликаний або пов'язаний із захворюванням Альцгеймера.

2.29 Використання за Варіантом реалізації винаходу 2.29, яке відрізняється тим, що когнітивний розлад являє собою шизофренію.

2.30 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для лікування або зменшення тяжкості гострого, хронічного, невропатичного або запального болю, артриту, мігрені, кластерного головного болю, тригемінальної невралгії, невралгії при оперізуючому лишаї, загальній невропатології, вісцерального болю, остеоартритного болю, постгерпетичної невралгії, діабетичної невропатії, радикуліту, ішіаса, болю в попереку, головного болю і болю в шиї, гострого і нестримного болю, ноцицептивного болю, прориву болю, після операційного болю або ракового болю.

2.31 Спосіб лікування або зменшення тяжкості гострого, хронічного, невропатичного або запального болю, артриту, мігрені, кластерного головного болю, тригемінальної невралгії, невралгії при оперізуючому лишаї, загальній невропатології, вісцерального болю, остеоартритного болю, постгерпетичної невралгії, діабетичної невропатії, радикуліту, ішіаса,

болю в попереку, головного болю і болю в шиї, гострого і нестримного болю, ноцицептивного болю, прориву болю, після операційного болю або ракового болю, що включає введення терапевтично ефективної дози сполуки за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180.

2.32 Сполука за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для лікування захворювань периферичної нервової системи, таких як зменшення внутрішньо очного тиску при глаукомі і лікування сухості очей і сухості в роті, включаючи синдром Гужеро-Шегрена.

2.33 Спосіб лікування захворювання периферичної нервової системи, таких як зменшення внутрішньо очного тиску при глаукомі і лікування сухості очей і сухості в роті, включаючи синдром Гужеро-Шегрена, що включає введення терапевтично ефективної дози сполуки за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180.

2.34 Використання сполуки за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для виготовленні лікарських засобів для лікування або зменшення тяжкості гострого, хронічного, невропатичного або запального болю, артриту, мігрені, кластерного головного болю, тригемінальної невралгії, невралгії при оперізуючому лишай, загальній невропатології, вісцерального болю, остеоартритного болю, постгерпетичної невралгії, діабетичної невропатії, радикуліту, ішіаса, болю в попереку, головного болю і болю в шиї, гострого і нестримного болю, ноцицептивного болю, прориву болю, після операційного болю або ракового болю або для лікування захворювання периферичної нервової системи, таких як зменшення внутрішньо очного тиску при глаукомі і лікування сухості очей і сухості в роті, включаючи синдром Гужеро-Шегрена.

2.35 Використання сполуки за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для лікування залежності.

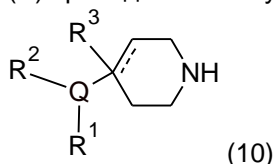
2.36 Використання сполуки за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 для лікування рухових розладів, таких як захворювання Паркінсона, СДУГ, захворювання Хантінгтона, синдром Туретта і інші симптоми, пов'язані із допамінергічною дисфункцією як основного фактору патогенезу, що викликає захворювання.

Способи одержання сполук формули (1), (1a) або (1b)

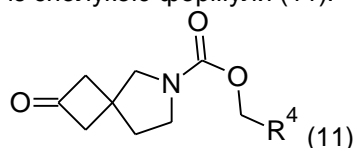
Сполуки формули (1), (1a) або (1b) можуть бути отримані відповідно до синтетичних способів, відомим спеціалісту в даній галузі техніки і згідно даному опису.

Відповідно, в іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 3.1), у винаході запропоновано процес отримання сполуки відповідно до визначень за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180, в яких процес включає:

(A) приведення сполуки формули (10) в контакт

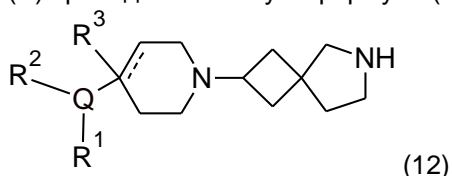


із сполукою формули (11):



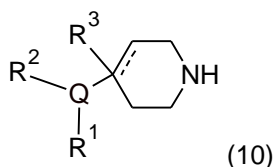
в умовах відновлювального амінування; причому R¹, R², R³, R⁴ і Q знаходяться відповідно до визначень за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180; або

(B) приведення сполуки формули (12) в контакт:

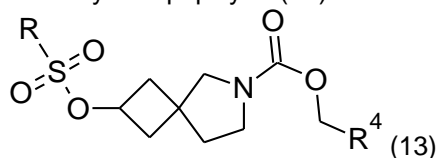


із сполукою формули Cl-C(=O)-CH₂-R⁴, у присутності основи; або

(C) приведення сполуки формули (10) в контакт



із сполукою формули (13):



в умовах реакції нуклеофільного заміщення; причому R¹, R², R³, R⁴ і Q взяті відповідно до визначень за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180; і необов'язково:

(D) перетворення сполуки формули (1), (1a) або (1b) в іншу сполуку формули (1), (1a) або (1b).

В варіанті (A) процесу піперидиновий гетероцикл (10) приводять в контакт із заміщеним кетоном (11) в умовах відновлювального амінування. Реакцію відновлювального амінування зазвичай проводять при температурі оточуючого середовища, використовуючи борогідридний відновлюючий агент, такий як натрій триацетоксиборогідрид в розчиннику, такому як дихлорометан або дихлороетан, що містить оцтову кислоту.

В варіанті (C) процесу піперидиновий гетероцикл (10) приводять в контакт з сульфоном етером (13, R = метил, трифлуорометил або 4-метилфеніл) в умовах реакції нуклеофільного заміщення, яку зазвичай проводять при невеликому нагріванні (наприклад, до температури від близько 40 °C до близько 70 °C) як в суху, без розчинника, так і в відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, ацетонітрил або диметилацетамід.

Проміжні сполуки формули (12) можуть бути отримані за допомогою серії реакцій, проілюстрованих нижче на Схемі 1.

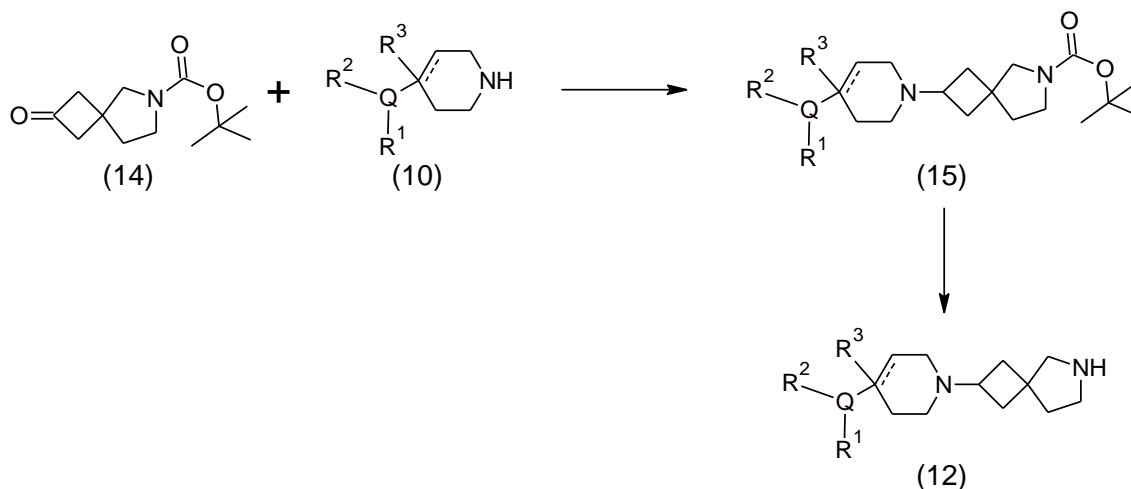


Схема 1

На реакційній Схемі 1 піперидиновий гетероцикл (10) приводять в контакт з Вос-захисним спірокетоніом (14) в умовах відновлювального амінування. Реакцію відновлювального амінування зазвичай проводять при невеликому нагріванні (наприклад, до температури від близько 40 °C до близько 70 °C) у приступності як натрій ціаноборогідриду, так і в комбінації з цинк хлоридом або натрій триацетоксиборогідридом в комбінації з титан ізопропоксидом в розчиннику, такому як, дихлорометан або дихлороетан, що містить оцтову кислоту, з отриманням проміжної піперидинової сполуки (15), в якій захист (Вос-групу) знімають шляхом обробки кислотою (наприклад, трифлуороцтовою кислотою в дихлорометані) з отриманням сполуки (12).

Сполуки формули (12) також можуть бути отримані послідовністю реакцій, проілюстрованих нижче на Схемі 2.

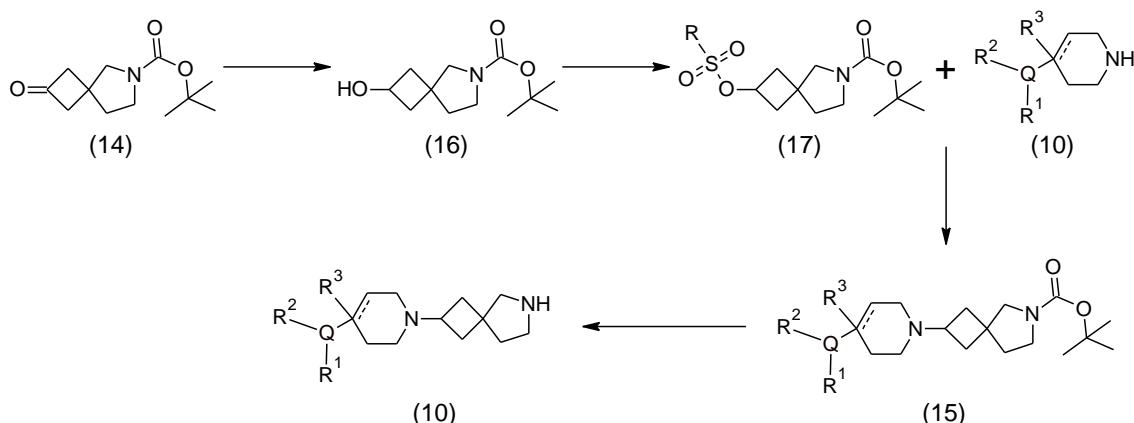


Схема 2

На Схемі 2 Вос-захищений спірокетон (14) відновлюють до спирту (16), використовуючи натрій борогідрид в метанолі. Після чого спирт (16) активують у вигляді сульфонату (17, R = метил, трифлуорометил або 4-метилфеніл), використовуючи відповідний сулфонілхлорид в дихлорометані у присутності третинного аміну, такого як триетиламін або N,N-диізопропілетиламін. Сульфонат (17) приводять в контакт з піперидиновим гетероциклом (10) в умовах реакції нуклеофільного заміщення, зазвичай проводять при невеликому нагріванні (наприклад, до температури від близько 40 °C до близько 70 °C як в суху, без розчинника, так і в відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, ацетонітрил або диметилацетамід., з отриманням сполуки (15), в якій захист (Вос-групу) знімають шляхом обробки кислотою (наприклад, трифлуороцтовою кислотою в дихлорометані) з отриманням сполуки (12).

Утворена, сполука формули (1), (1a) або (1b), або її захищена похідна, може бути перетворена в іншу сполуку формули (1), (1a) або (1b) за допомогою способів, відомих спеціалісту в цій галузі техніки. Приклади синтетичних способів перетворення однієї функціональної групи в іншу функціональну групу викладені в стандартних текстах, таких як *Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses* (див. посилання вище) або *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, томи 1-17, John Wiley, видані Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2). Приклади даних перетворень включають утворення амідного зв'язку, утворення сечовини, утворення карбамата, реакції алкілювання, реакцію N-арилування і утворення C-C зв'язку шляхом реакції кросс-сполучення.

У більшості реакцій, описаних вище, захист одієї або декількох груп може бути необхідним для попередження реакції, що має місце по небажаному положенні в молекулі. Приклади захисних груп і способів постановки і зняття захисних груп можна знайти в *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Сполуки, що отримуються вищезгаданими способами можуть бути ізольовані або очищені за допомогою будь-якого різноманіття способів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, і приклади таких способів включають перекристалізацію і хроматографічні методи, такі як колонкова хроматографія (наприклад, флеш-хроматографія) і ВЕРХ.

Фармацевтичні композиції

До тих пір, поки це можливо для активної сполуки краще її представляти у вигляді фармацевтичної композиції (наприклад, лікарської форми).

Відповідно, в іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 4.1) запропонована фармацевтична композиція, що містить щонайменше одну сполуку формули (1), (1a) або (1b) відповідно до визначення за будь-яким із Варіантів реалізації винаходу від 1.1 до 1.180 разом з щонайменше одним фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.

В одному варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 4.2), композиція являє собою пігулкову композицію.

В іншому варіанті реалізації винаходу (Варіант реалізації винаходу 4.3) композиція являє собою композицію у формі капсули.

Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина(-и) може бути вибрана із, наприклад, речовин-носіїв (наприклад, твердого, рідкого або напівтвердої речовини-носія), допоміжних лікарських речовин, розріджувачів (наприклад, твердих розріджувачів, таких як наповнювачі або об'ємоутворюючі агенти; і рідких розріджувачів, таких як Розчинники і ко-Розчинники), гранулюючих агентів, зв'язуючих речовин, агентів для підвищення текучості, покриваючих агентів, що контролюють вивільнення речовин (наприклад, полімерів або восків, що

відстрочують або сповільнюють вивільнення лікарських засобів), зв'язуючих речовин, розпушувачів, буферних речовин, змащувальних речовин, консервантів, антигрибкових і антибактеріальних засобів, антиоксидантів, буферних речовин, речовин, що регулюють тонічність, згущувачів, смакових додатків, підсолоджувачів, пігментів, пом'якшувачів, речовин, що коригують смак і запах, стабілізаторів або будь-яких інших допоміжних речовин, що традиційно використовуються в фармацевтичних композиціях.

Терміном «фармацевтично прийнятний» у контексті даного документу називають сполуки, матеріали, композиції, і/або лікарські форми, які знаходяться в межах відомих медичних уявлень, що придатні для приведення в контакт із тканинами піддослідного (наприклад, піддослідної людини) без надлишкової токсичності, подразнення, алергічної реакції або іншої проблеми, або ускладнення, співмірного з співвідношенням раціональна перевага/ризик. Кожна допоміжна речовина має бути «принятною» у сенсі поєднуваності з іншими інгредієнтами лікарської форми.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуки формули (1), (1a) або (1b) отримані згідно з відомими техніками, див., наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Істон, Пенсильванія, США.

Фармацевтичні композиції можуть знаходитися у будь-якій формі, що придатні для перорального, парентерального, місцевого, внутрішньо носового, внутрішньо бронхіального, сублінгвального, очного, вушного, ректального, інтравагінального або підшкірного введення.

Фармацевтичні лікарські форми, придатні для перорального введення включають таблетки (покриті або непокриті оболонкою), капсули (з твердою або м'якою оболонкою), капсулоподібні таблетки, пілюлі, пастилки, сиропи, розчини, порошки, гранули, еліксири і суспензії, сублінгвальні таблетки, пластинки або пластирі, такі як трансбукальні пластирі.

Пігулкові композиції можуть містити лікарську форму діючої речовини разом з інертним розріджувачем або носієм, таким як цукор або цукровий спирт, наприклад; лактоза, цукроза, сорбіт або маніт; і/або розріджувач нецукрового походження, такий як натрію карбонат, кальцію фосфат, кальцію карбонат або целюлоза або її похідні, такі як мікрокристалічна целюлоза (МКЦ), метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль. Також таблетки можуть містити такі стандартні інгредієнти, як зв'язуючі і гранулюючі агенти, такі як полівінілпіролідон, розпушувачі (наприклад, сшиті полімери, що піддаються набуханню, такі як зшита карбоксиметилцелюлоза), змочуючі речовини (наприклад, стеарати), консерванти (наприклад, парабени), антиоксиданти (наприклад, ВНТ), буферні речовини (наприклад фосфатні або цитратні буфери), і агенти, що виділяють газ, такі як цитратні/гідрокарбонатні суміші. Такі допоміжні речовини добре відомі і не потребують детального обговорення в даному документі.

Таблетки можуть бути створені для вивільнення лікарських засобів як у випадку приведення в контакт із шлунковим соком (таблетки із швидким вивільненням), так і вивільнення їх контрольованим способом (таблетки з контрольованим вивільненням) протягом тривалого періоду часу або у специфічній області ШКТ.

Фармацевтичні композиції зазвичай містять від близько 1 % (у ваговому відношенні) до близько 95 %, переважно % (у ваговому відношенні) діючої речовини і від 99 % (у ваговому відношенні) до 5 % (у ваговому відношенні) фармацевтично прийнятної допоміжної речовини (наприклад, в значенні даного Терміну, наведеного вище) або комбінації таких допоміжних речовин. Переважно, композиції містять від близько 20 % (у ваговому відношенні) до близько 90 % (у ваговому відношенні) діючої речовини і від 80 % (у ваговому відношенні) до 10 % фармацевтичної допоміжної речовини або комбінації допоміжних речовин. Фармацевтичні композиції містять близько від 1 % до близько 95 %, переважно від близько 20 % до близько 90 % діючої речовини. Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть знаходитися, наприклад, у формі уніфікованої дози, такої як ампули, флакони, супозиторії, попередньо заповнений шприць, драже, порошки, таблетки або капсули.

Таблетки і капсули можуть містити, наприклад, 0-20 % розпушувачів, 0-5 % пом'якшувачів, 0-5 % агентів для підвищення текучості і/або 0-99 % (у ваговому відношенні) наповнювачів і/або об'ємоутворюючих агентів (у залежності від дози лікарського засобу). Також вони можуть містити 0-10 % (у ваговому відношенні) полімерних зв'язуючих речовин, 0-5 % (у ваговому відношенні) антиоксидантів, 0-5 % (у ваговому відношенні) пігментів. Таблетки із сповільненим вивільненням зазвичай можуть додатково містити 0-99 % (у ваговому відношенні) контролюючих вивільнення (наприклад, сповільнюючих) полімерів (в залежності від дози). Плівкові оболонки таблеток або капсул зазвичай містять 0-10 % (у ваговому відношенні) полімерів, 0-3 % (у ваговому відношенні) пігментів і/або 0-2 % (у ваговому відношенні) пом'якшувачів.

Парентеральні лікарські форми зазвичай містять 0-20 % (у ваговому відношенні) буферів, 0-50 % (у ваговому відношенні) ко-розчинників і/або 0-99 % (у ваговому відношенні) води для ін'єкцій (води д/і) (в залежності від дози і ліофілізованості). Лікарські форми для внутрішньом'язової ін'єкції сповільного всмоктування також можуть містити 0-99 % (у ваговому відношенні) масел.

Фармацевтичні лікарські форми можуть бути надані хворому в «упаковці для пацієнта», що містить повний курс лікування в окремій упаковці, зазвичай у блістерній упаковці.

Сполуки формули (1), (1a) або (1b) зазвичай будуть представлені в окремій лікарській формі і, відповідно, зазвичай будуть містити достатню кількість сполуки для забезпечення бажаного рівня біологічної активності. Наприклад, лікарська форма може містити від 1 нанограма до 2 грамів діючої речовини, наприклад, від 1 нанограма до 2 міліграмів діючої речовини. В межах цих діапазонів конкретні піддіапазони сполуки являють собою від 0,1 міліграма до 2 грамів діючої речовини (більш типово від 10 міліграмів до 1 грама, наприклад, від 50 міліграмів до 500 міліграмів) або від 1 мікрограма до 20 міліграмів (наприклад, від 1 мікрограма до 10 міліграмів, наприклад, від 0,1 міліграма до 2 міліграмів діючої речовини).

Для пероральних композицій окрема лікарська форма може містити від 1 міліграма до 2 грамів, більш типово від 10 міліграмів до 1 грама, наприклад, від 50 міліграмів до 1 грама, наприклад, від 100 міліграмів до 1 грама активної сполуки.

Активна сполука буде введена хворому, що її потребує (наприклад, хворій людині або тварині) у кількості, достатній для досягнення бажаного терапевтичного ефекту (ефективна кількість). Точна кількість введеної сполуки може бути визначена лікуючим лікарем згідно стандартних методик.

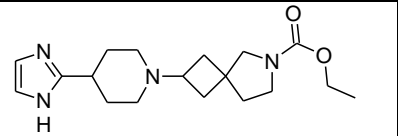
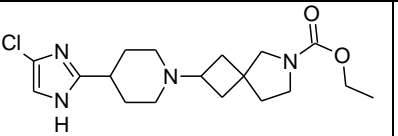
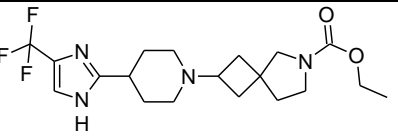
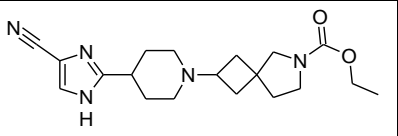
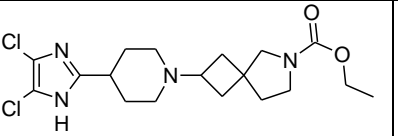
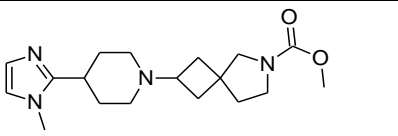
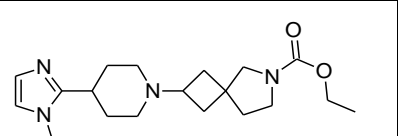
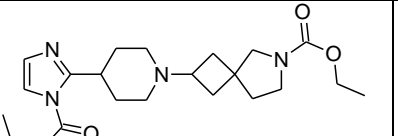
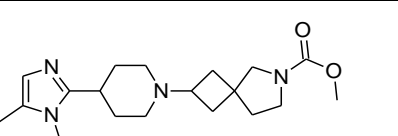
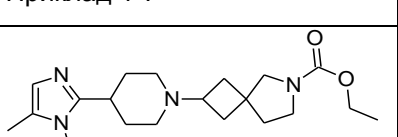
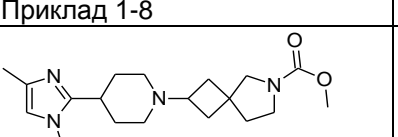
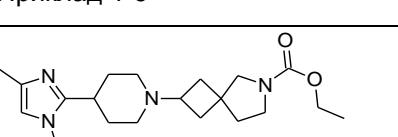
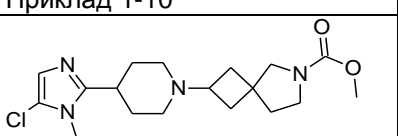
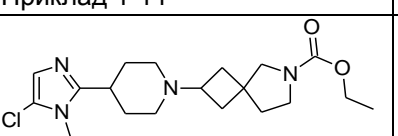
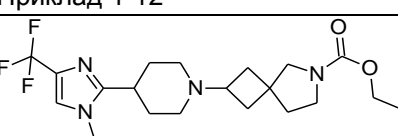
ПРИКЛАДИ

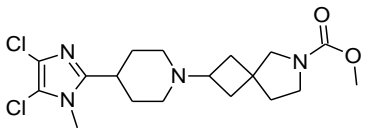
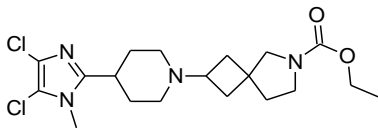
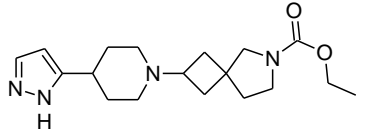
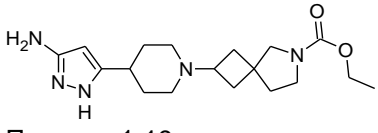
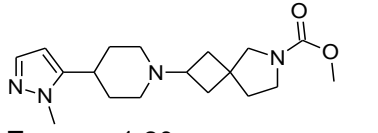
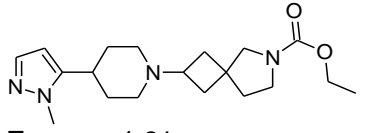
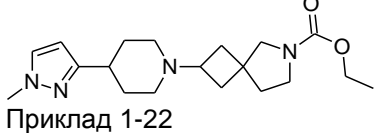
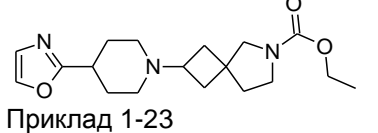
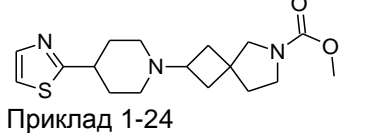
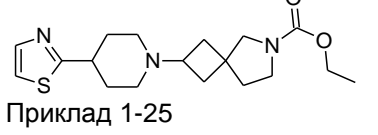
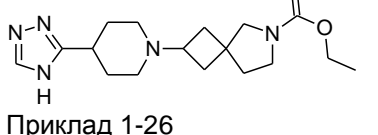
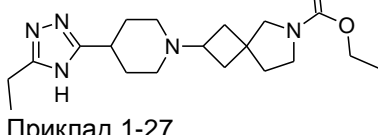
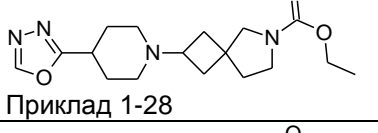
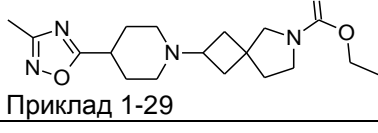
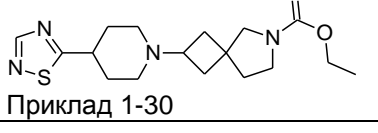
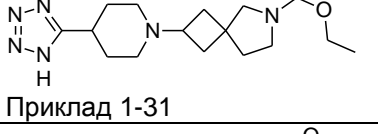
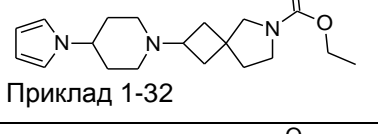
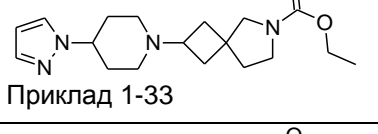
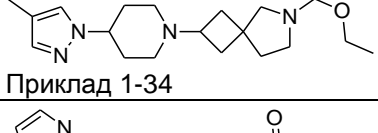
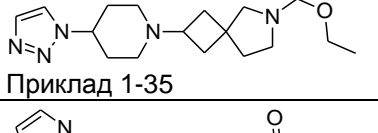
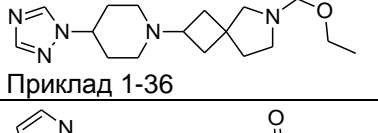
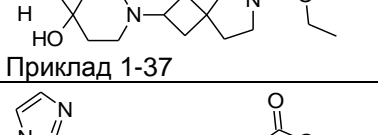
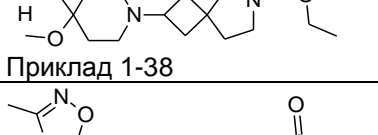
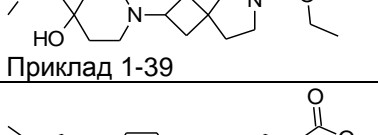
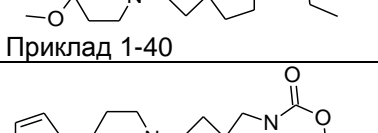
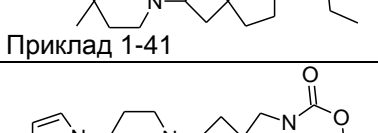
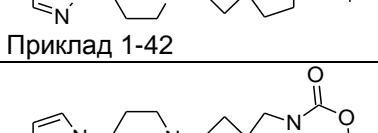
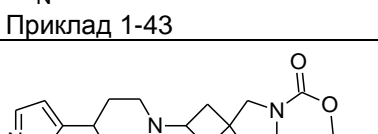
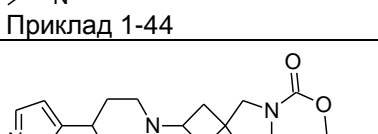
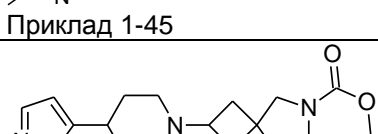
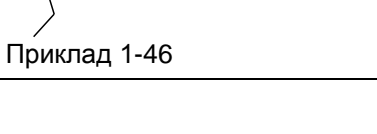
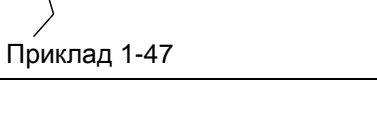
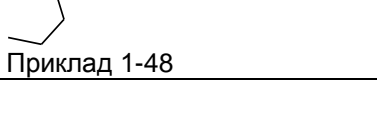
Винахід буде в подальшому проілюстровано, але не обмежено, шляхом посилання на конкретні варіанти реалізації винаходу, описані в наступних Прикладах.

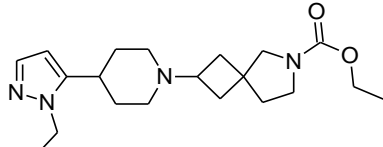
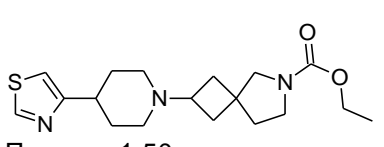
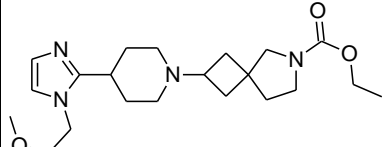
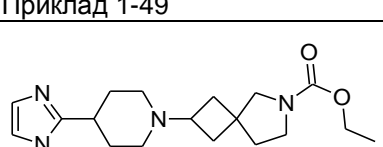
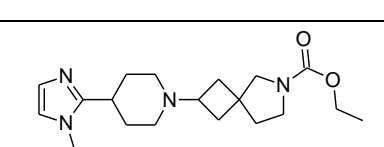
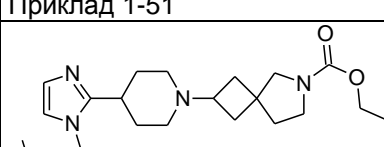
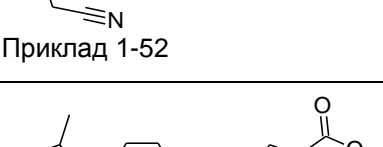
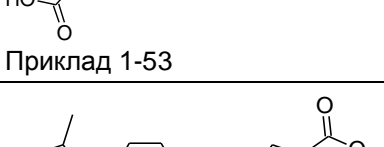
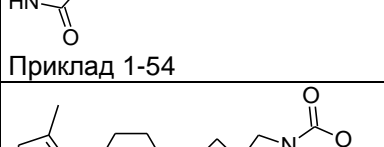
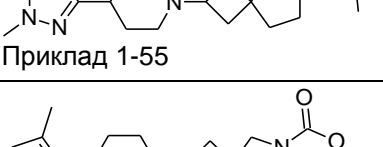
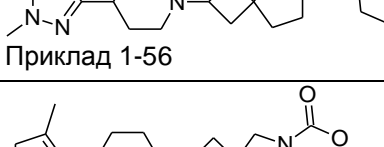
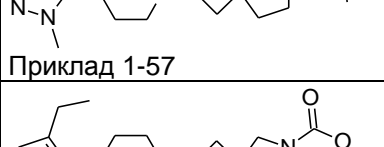
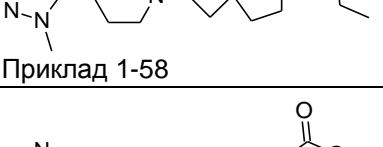
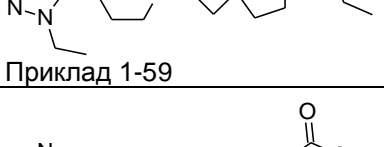
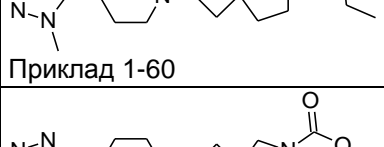
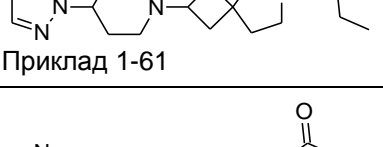
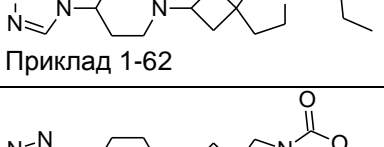
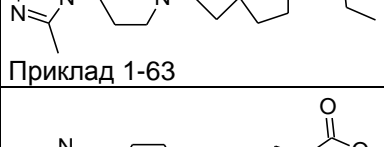
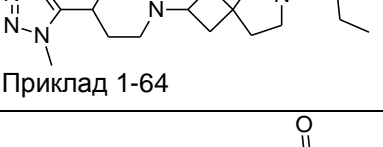
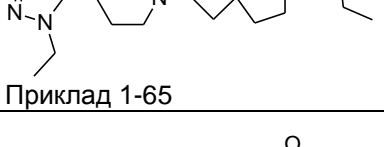
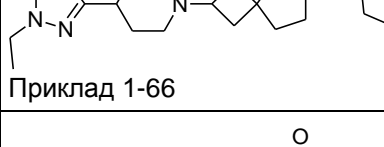
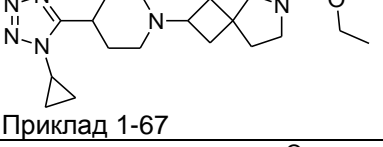
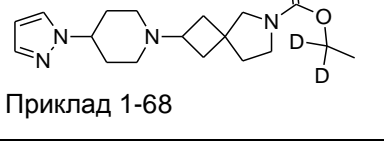
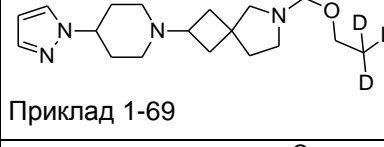
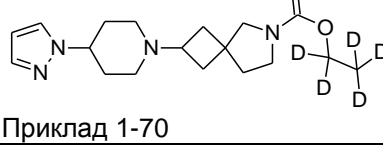
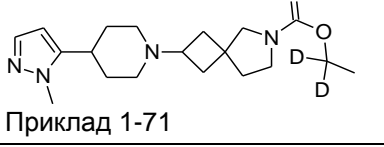
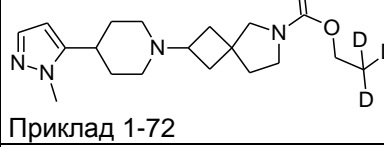
ПРИКЛАДИ ВІД 1-1 ДО 5-2

Сполуки, отримані із Прикладів від 1-1 до 5-2, проілюстровано нижче в Таблиці 1. Їх ЯМР і РХ/МС властивості, та способи, що використані для їх отримання описані в Таблиці 3.

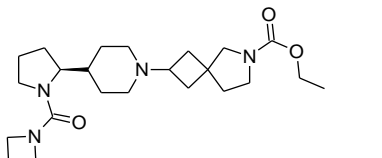
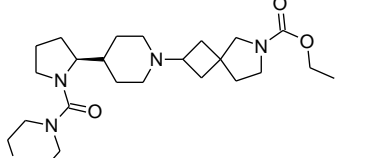
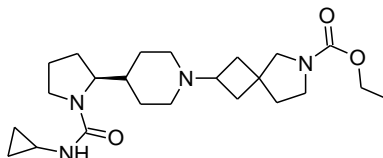
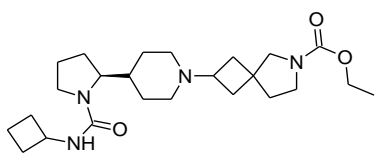
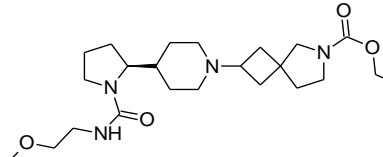
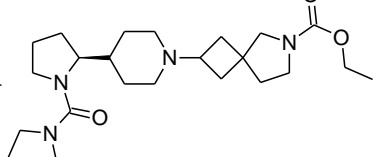
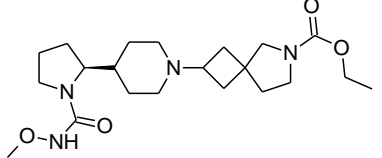
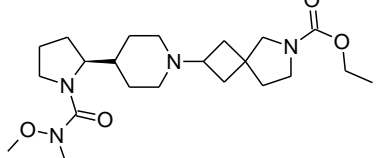
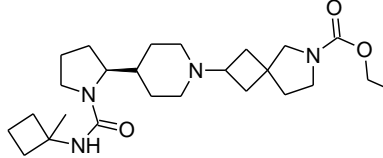
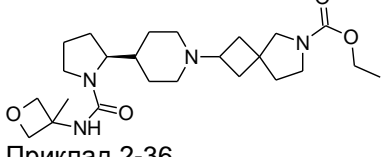
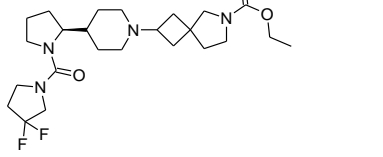
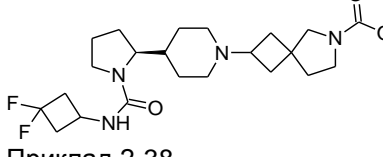
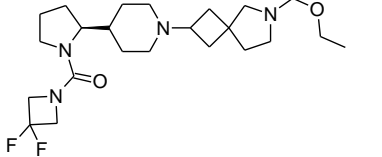
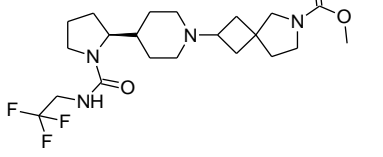
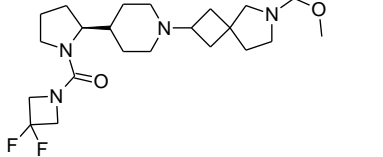
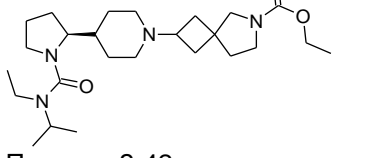
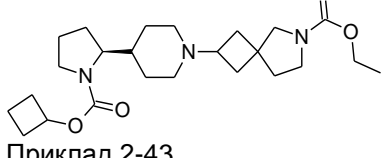
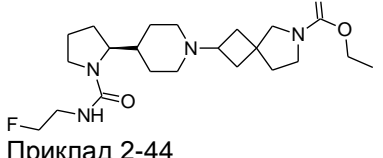
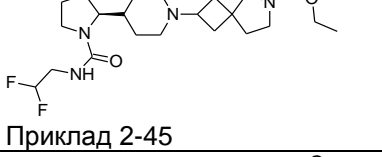
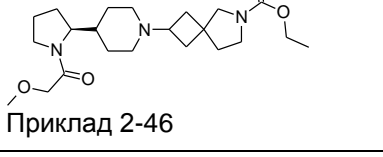
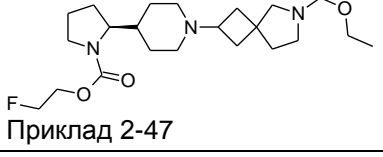
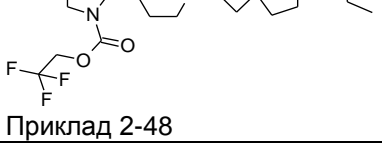
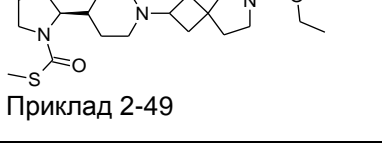
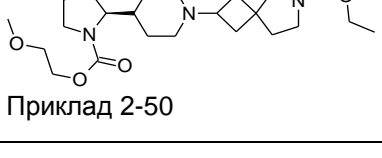
Таблиця 1

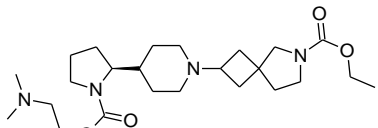
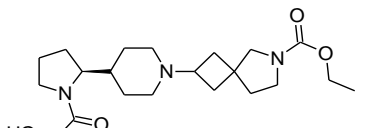
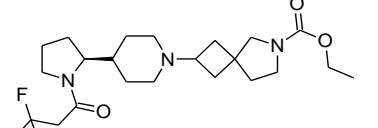
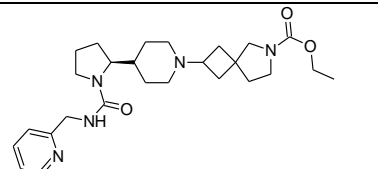
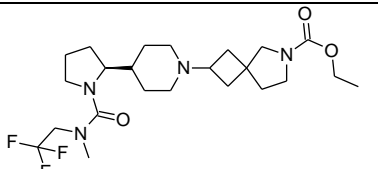
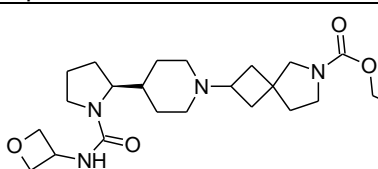
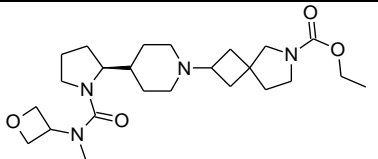
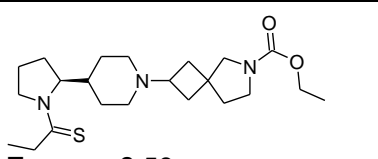
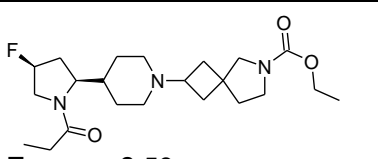
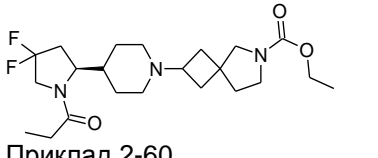
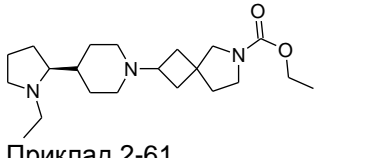
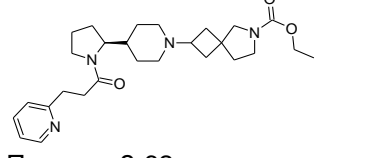
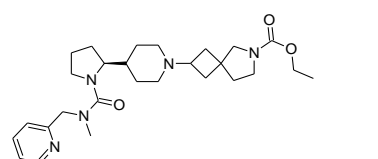
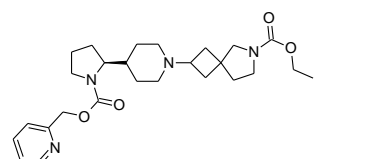
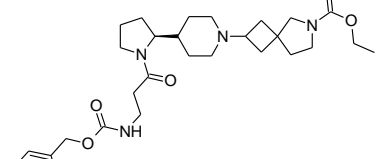
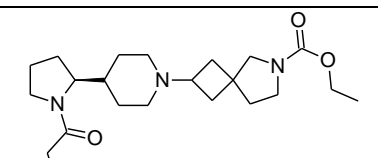
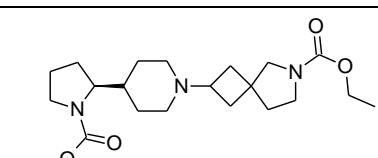
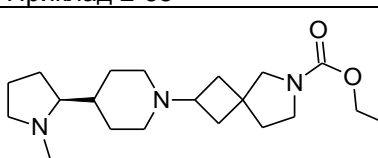
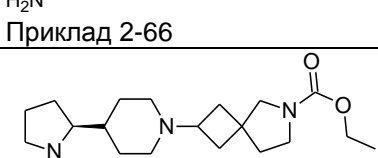
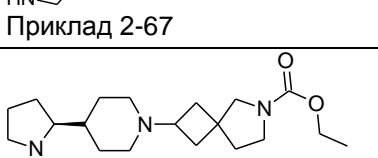
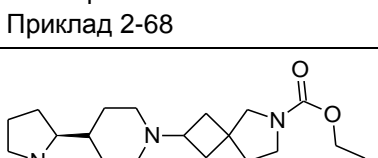
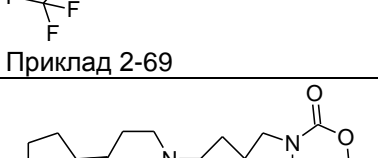
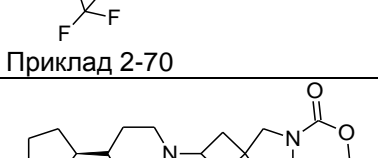
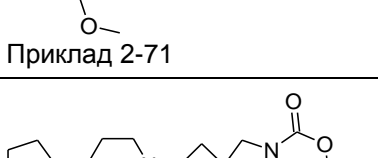
		
Приклад 1-1	Приклад 1-2	Приклад 1-3
		
Приклад 1-4	Приклад 1-5	Приклад 1-6
		
Приклад 1-7	Приклад 1-8	Приклад 1-9
		
Приклад 1-10	Приклад 1-11	Приклад 1-12
		
Приклад 1-13	Приклад 1-14	Приклад 1-15

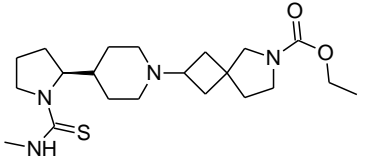
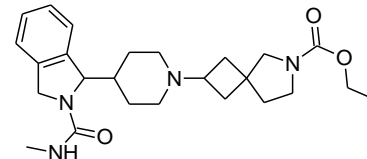
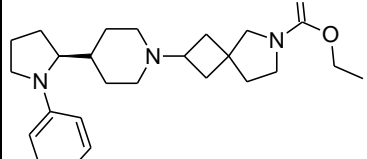
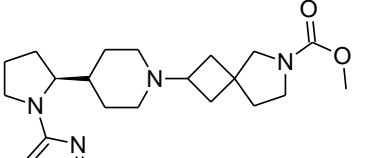
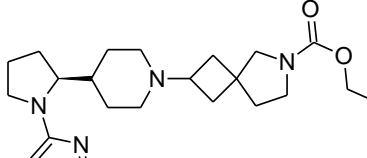
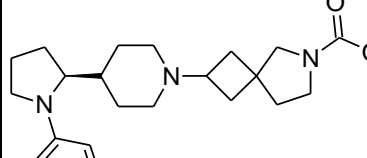
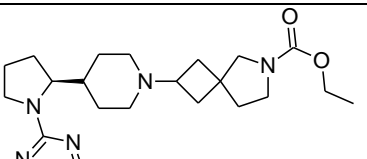
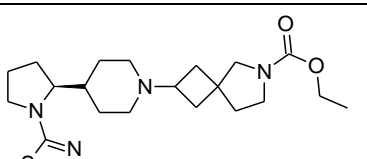
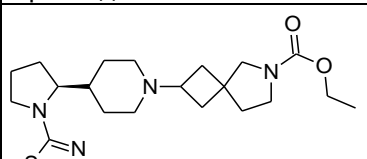
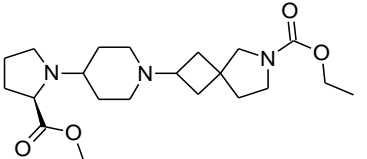
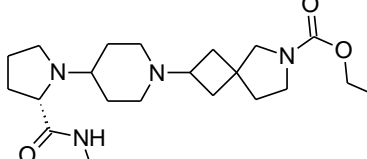
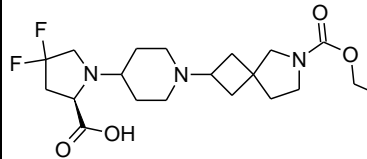
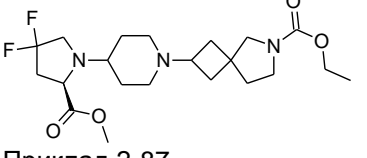
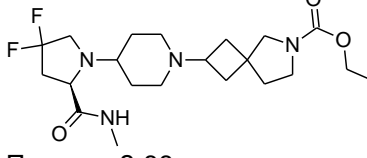
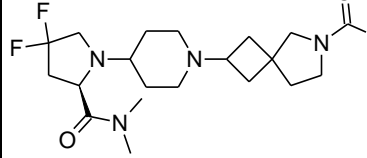
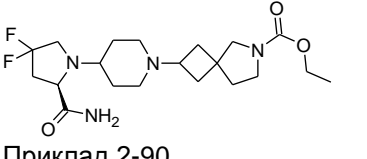
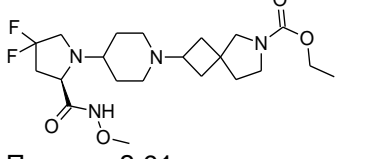
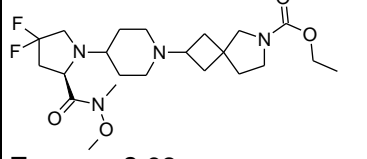
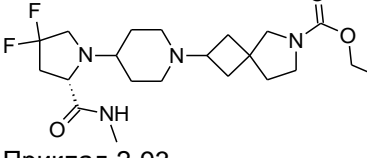
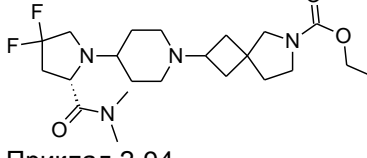
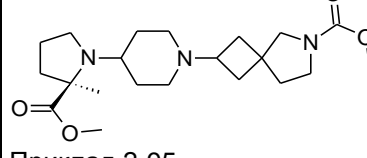
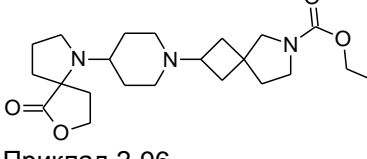
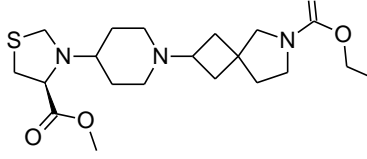
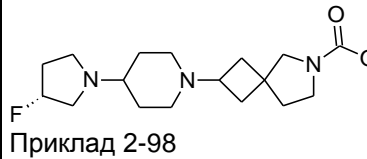
		
Приклад 1-16	Приклад 1-17	Приклад 1-18
		
Приклад 1-19	Приклад 1-20	Приклад 1-21
		
Приклад 1-22	Приклад 1-23	Приклад 1-24
		
Приклад 1-25	Приклад 1-26	Приклад 1-27
		
Приклад 1-28	Приклад 1-29	Приклад 1-30
		
Приклад 1-31	Приклад 1-32	Приклад 1-33
		
Приклад 1-34	Приклад 1-35	Приклад 1-36
		
Приклад 1-37	Приклад 1-38	Приклад 1-39
		
Приклад 1-40	Приклад 1-41	Приклад 1-42
		
Приклад 1-43	Приклад 1-44	Приклад 1-45
		
Приклад 1-46	Приклад 1-47	Приклад 1-48

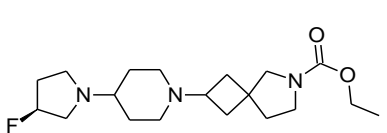
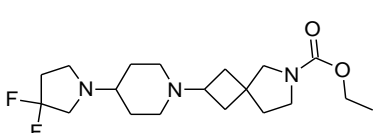
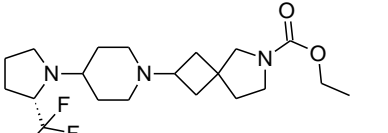
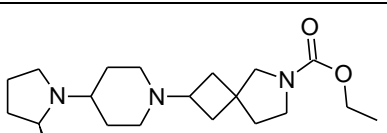
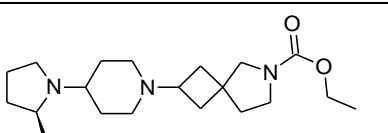
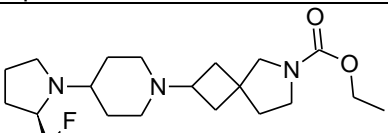
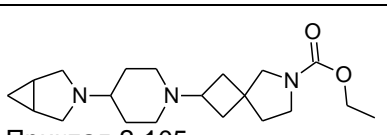
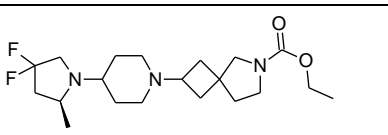
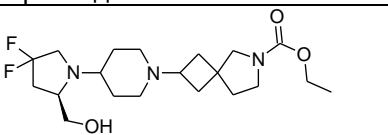
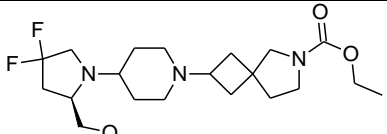
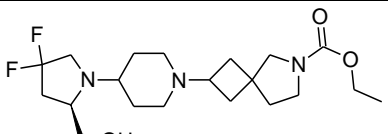
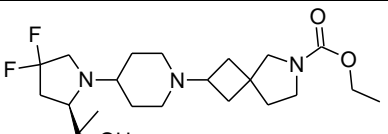
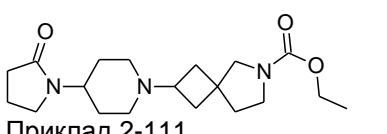
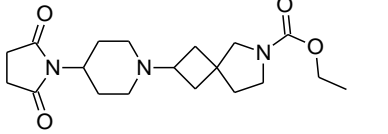
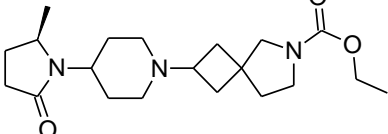
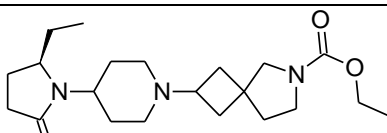
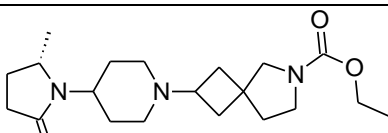
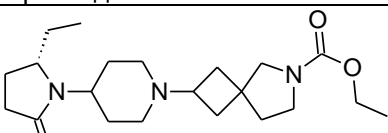
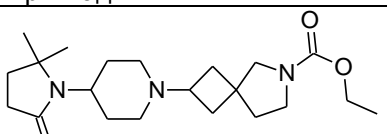
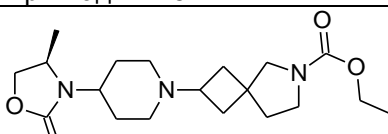
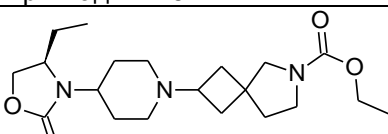
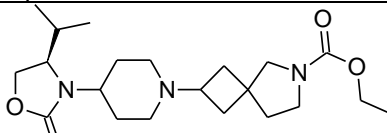
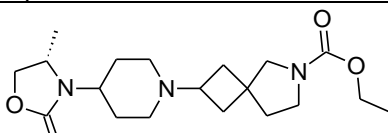
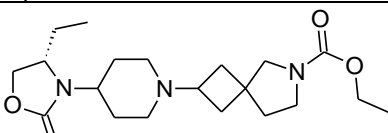
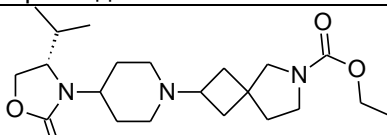
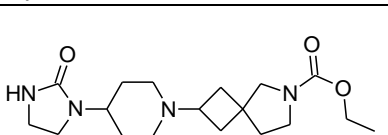
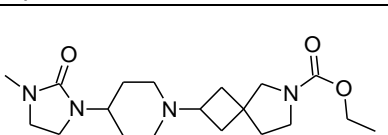
 Приклад 1-49	 Приклад 1-50	 Приклад 1-51
 Приклад 1-52	 Приклад 1-53	 Приклад 1-54
 Приклад 1-55	 Приклад 1-56	 Приклад 1-57
 Приклад 1-58	 Приклад 1-59	 Приклад 1-60
 Приклад 1-61	 Приклад 1-62	 Приклад 1-63
 Приклад 1-64	 Приклад 1-65	 Приклад 1-66
 Приклад 1-67	 Приклад 1-68	 Приклад 1-69
 Приклад 1-70	 Приклад 1-71	 Приклад 1-72
 Приклад 1-73	 Приклад 2-1	 Приклад 2-2

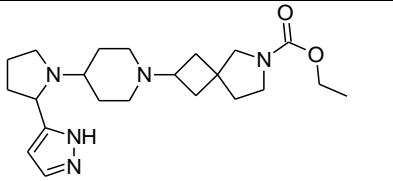
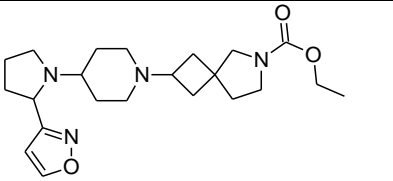
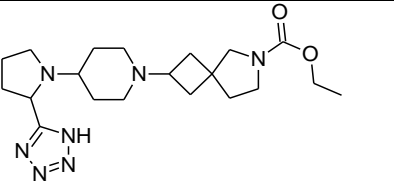
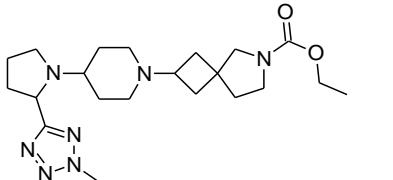
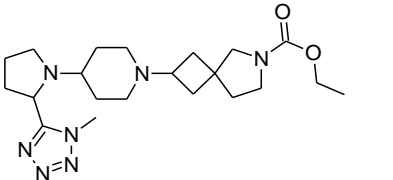
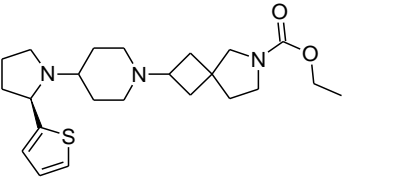
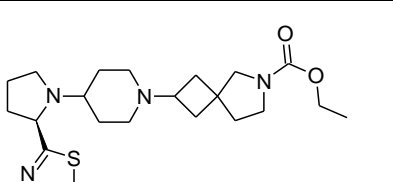
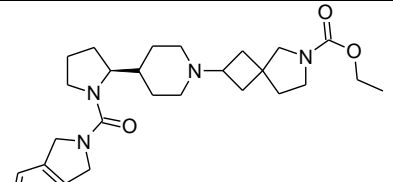
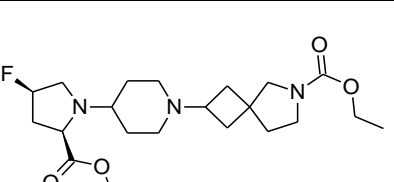
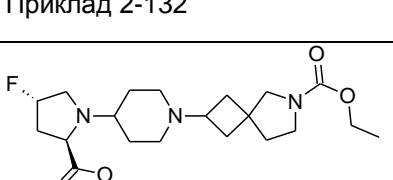
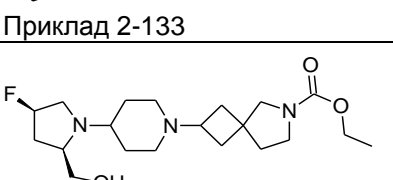
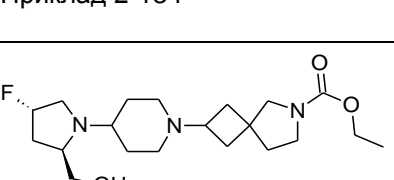
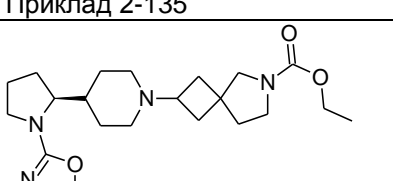
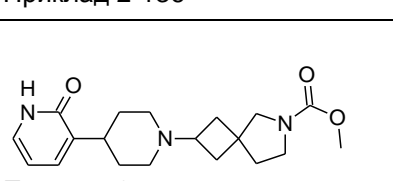
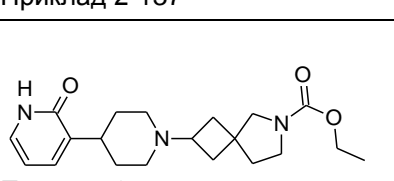
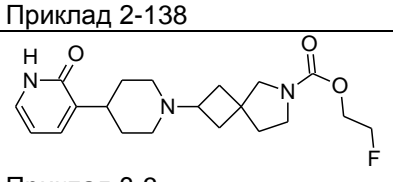
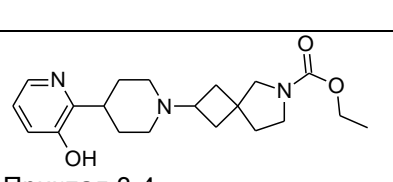
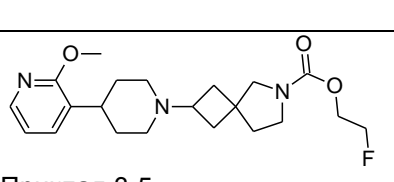
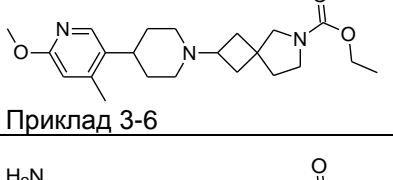
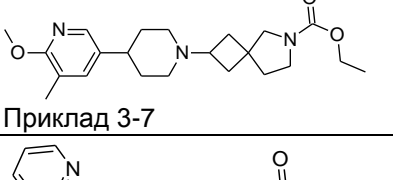
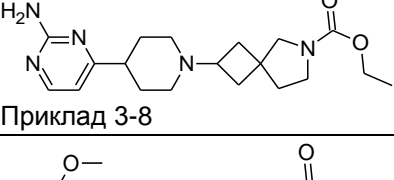
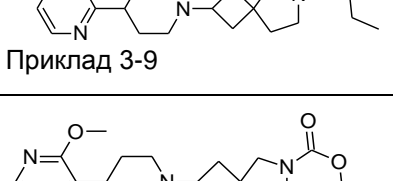
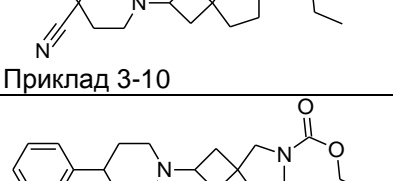
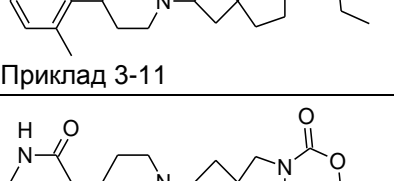
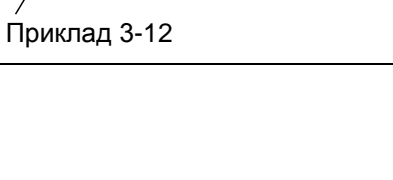
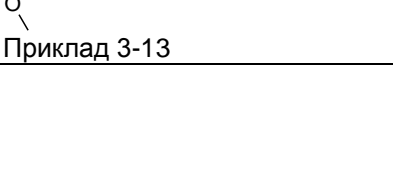
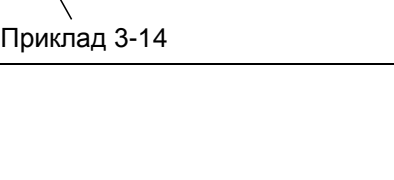
 Приклад 2-3	 Приклад 2-4	 Приклад 2-5
 Приклад 2-6	 Приклад 2-7	 Приклад 2-8
 Приклад 2-9	 Приклад 2-10	 Приклад 2-11
 Приклад 2-12	 Приклад 2-13	 Приклад 2-14
 Приклад 2-15	 Приклад 2-16	 Приклад 2-17
 Приклад 2-18	 Приклад 2-19	 Приклад 2-20
 Приклад 2-21	 Приклад 2-22	 Приклад 2-23
 Приклад 2-24	 Приклад 2-25	 Приклад 2-26

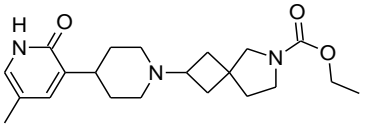
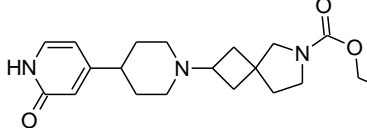
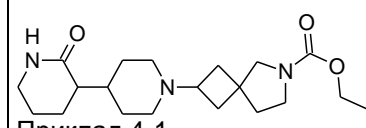
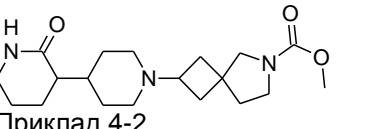
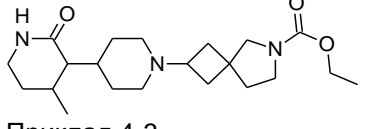
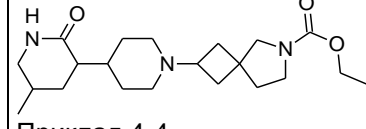
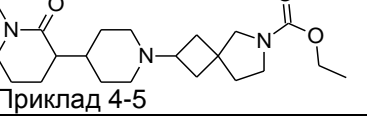
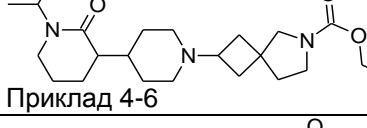
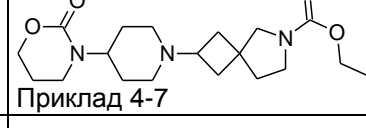
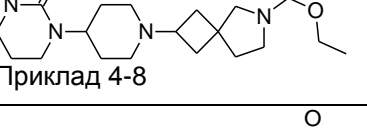
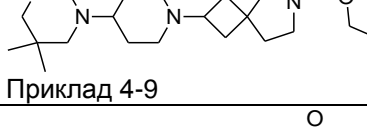
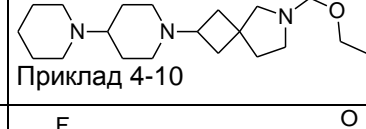
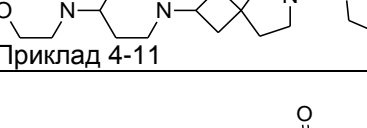
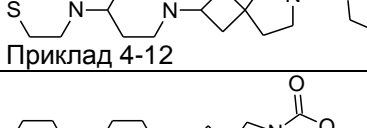
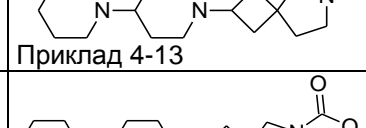
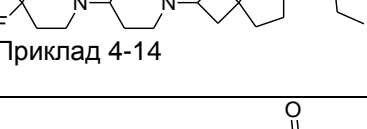
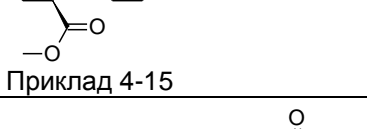
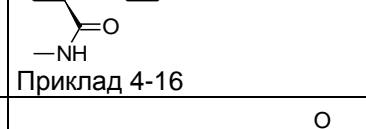
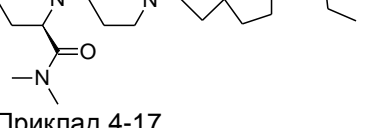
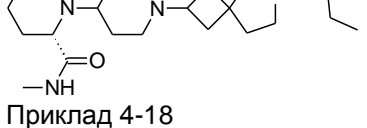
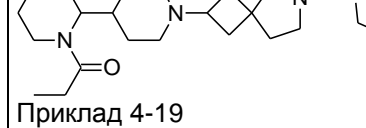
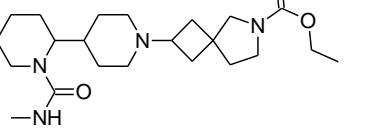
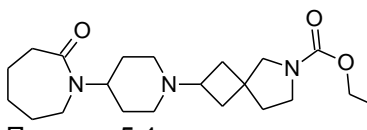
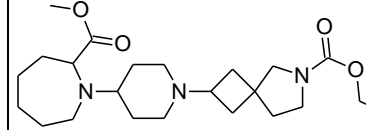
 <p>Приклад 2-27</p>	 <p>Приклад 2-28</p>	 <p>Приклад 2-29</p>
 <p>Приклад 2-30</p>	 <p>Приклад 2-31</p>	 <p>Приклад 2-32</p>
 <p>Приклад 2-33</p>	 <p>Приклад 2-34</p>	 <p>Приклад 2-35</p>
 <p>Приклад 2-36</p>	 <p>Приклад 2-37</p>	 <p>Приклад 2-38</p>
 <p>Приклад 2-39</p>	 <p>Приклад 2-40</p>	 <p>Приклад 2-41</p>
 <p>Приклад 2-42</p>	 <p>Приклад 2-43</p>	 <p>Приклад 2-44</p>
 <p>Приклад 2-45</p>	 <p>Приклад 2-46</p>	 <p>Приклад 2-47</p>
 <p>Приклад 2-48</p>	 <p>Приклад 2-49</p>	 <p>Приклад 2-50</p>

 <p>Приклад 2-51</p>	 <p>Приклад 2-52</p>	 <p>Приклад 2-53</p>
 <p>Приклад 2-54</p>	 <p>Приклад 2-55</p>	 <p>Приклад 2-56</p>
 <p>Приклад 2-57</p>	 <p>Приклад 2-58</p>	 <p>Приклад 2-59</p>
 <p>Приклад 2-60</p>	 <p>Приклад 2-61</p>	 <p>Приклад 2-62</p>
 <p>Приклад 2-63</p>	 <p>Приклад 2-64</p>	 <p>Приклад 2-65</p>
 <p>Приклад 2-66</p>	 <p>Приклад 2-67</p>	 <p>Приклад 2-68</p>
 <p>Приклад 2-69</p>	 <p>Приклад 2-70</p>	 <p>Приклад 2-71</p>
 <p>Приклад 2-72</p>	 <p>Приклад 2-73</p>	 <p>Приклад 2-74</p>

 Приклад 2-75	 Приклад 2-76	 Приклад 2-77
 Приклад 2-78	 Приклад 2-79	 Приклад 2-80
 Приклад 2-81	 Приклад 2-82	 Приклад 2-83
 Приклад 2-84	 Приклад 2-85	 Приклад 2-86
 Приклад 2-87	 Приклад 2-88	 Приклад 2-89
 Приклад 2-90	 Приклад 2-91	 Приклад 2-92
 Приклад 2-93	 Приклад 2-94	 Приклад 2-95
 Приклад 2-96	 Приклад 2-97	 Приклад 2-98

 Приклад 2-99	 Приклад 2-100	 Приклад 2-101
 Приклад 2-102	 Приклад 2-103	 Приклад 2-104
 Приклад 2-105	 Приклад 2-106	 Приклад 2-107
 Приклад 2-108	 Приклад 2-109	 Приклад 2-110
 Приклад 2-111	 Приклад 2-112	 Приклад 2-113
 Приклад 2-114	 Приклад 2-115	 Приклад 2-116
 Приклад 2-117	 Приклад 2-118	 Приклад 2-119
 Приклад 2-120	 Приклад 2-121	 Приклад 2-122
 Приклад 2-123	 Приклад 2-124	 Приклад 2-125

		
Приклад 2-126	Приклад 2-127	Приклад 2-128
		
Приклад 2-129	Приклад 2-130	Приклад 2-131
		
Приклад 2-132	Приклад 2-133	Приклад 2-134
		
Приклад 2-135	Приклад 2-136	Приклад 2-137
		
Приклад 2-138	Приклад 3-1	Приклад 3-2
		
Приклад 3-3	Приклад 3-4	Приклад 3-5
		
Приклад 3-6	Приклад 3-7	Приклад 3-8
		
Приклад 3-9	Приклад 3-10	Приклад 3-11
		
Приклад 3-12	Приклад 3-13	Приклад 3-14

 Приклад 3-15	 Приклад 3-16	 Приклад 4-1
 Приклад 4-2	 Приклад 4-3	 Приклад 4-4
 Приклад 4-5	 Приклад 4-6	 Приклад 4-7
 Приклад 4-8	 Приклад 4-9	 Приклад 4-10
 Приклад 4-11	 Приклад 4-12	 Приклад 4-13
 Приклад 4-14	 Приклад 4-15	 Приклад 4-16
 Приклад 4-17	 Приклад 4-18	 Приклад 4-19
 Приклад 4-20	 Приклад 5-1	 Приклад 5-2

Загальні методи синтезу

У випадках де не вказано ніяких препаративних шляхів для отримання проміжної речовини, вона є комерційно доступною. Комерційні реагенти використовувалися без додаткової очистки.

5 Кімнатною температурою (кімн. темп.) називають температуру близько 20-27 °С. ¹H ЯМР спектри записані при 400 МГц або на Bruker, або на Jeol instrument. Значення хімічних зсувів виражені в мільйонних долях (м.д.), тобто (δ):-значеннях. Наступні скорочення використані для позначення мультиплетності сигналів ЯМР: с=синглет, уш=уширений, д=дублет т=триплет, к=квартет, квінт=квінтет, тд=триплет дублетів, тт= триплет триплетів, кд=квартет дублетів, ддд=дублет дублетів дублетів, ддт=дублет дублетів триплетів, м=мультиплет. Константи спин-спінової взаємодії перераховані у вигляді значень J, вимірюваних в Гц. Результати ЯМР-спектроскопії і мас-спектрометрії були відкориговані із врахуванням фонового шуму. Хроматографія відноситься до колонкової хроматографії, виконаної з використанням 60-120 меш силікагелю і проведеної під тиском нітрогену (флеш-хроматографія). ТШХ для контролю

протікання реакції відноситься до ТШХ, проведеної з використанням спеціальної рухомої фази і силікагелю F254 (Merck) як стаціонарної фази. Реакції під дією мікрохвильового випромінювання виконані в Biotage Initiator або CEM Discover мікрохвильовому реакторі.

РХ/МС експерименти зазвичай проводили, використовуючи умови електроспрею, як вказано

5 для кожної сполуки, в наступних умовах:

РХ/МС Способи А і В

Інструменти: Waters Alliance 2795, Waters 2996 PDA детектор, Micromass ZQ; Колонка: Waters X-Bridge C-18, 2,5 мікрон, 2,1 × 20 мм або Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 мікрон, 2,0 × 30 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник D в C (%]): Спосіб А: 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 або Спосіб В: 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2; Розчинники: розчинник С = 2,5 л H₂O + 2,5 мл розчину аміаку; розчинник D = 2,5 л MeCN + 135 мл H₂O + 2,5 мл розчину аміаку; об'єм введеної проби 3 мкл; УФ Детектування від 230 до 400 нм; температура колонки 45 °С; Швидкість потоку 1,5 мл/хв.

РХ/МС Спосіб С

15 Інструменти: Agilent 1260 Infinity LC з Фотодіодною матрицею, одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120B з джерелом API-ES; Колонка: Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 мікрон, 2,0 × 30 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): Спосіб: 0,00/5, 2,00/95, 2,50/95, 2,60/5, 3,00/5; Розчинники: розчинник А = 2,5 л H₂O + 2,5 мл (28 % NH₃ в H₂O); розчинник В = 2,5 л MeCN + 129 мл H₂O + 2,7 мл (28 % NH₃ в H₂O); об'єм введеної проби 0,5 мкл; УФ Детектування від 190 до 400 нм; температура колонки 40 °С; Швидкість потоку 1,5 мл/хв.

РХ/МС Способи D і E

25 Інструменти: HP 1100 с G1315A DAD, Micromass ZQ; Колонка: Waters X-Bridge C-18, 2,5 мікрон, 2,1 × 20 мм або Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 мікрон, 2,0 × 30 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник D в C (%]): Спосіб D: 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 або Спосіб E: 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2; Розчинники: розчинник С = 2,5 л H₂O + 2,5 мл розчину 28 % аміаку в H₂O; розчинник D = 2,5 л MeCN + 135 мл H₂O + 2,5 мл розчину 28 % аміаку в H₂O; об'єм введеної проби 1 мкл; УФ Детектування від 230 до 400 нм; мас-детектування від 130 до 800 а.о.м. (+ve і -ve електроспрей); температура колонки 45 °С; Швидкість потоку 1,5 мл/хв.

РХ/МС Спосіб F:

30 Інструменти: Waters Acquity H Class, Фотодіодна матриця, SQ Детектор; Колонка: BEH C18, 1,7 мікрон, 2,1 × 50 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,00/5, 0,40/5, 0,8/35, 1,20/55, 2,50/100, 3,30/100 4,00/5; Розчинники: розчинник А = 5 мМ амонію ацетат і 0,1 % мурашиної кислоти в H₂O; розчинник В = 0,1 % мурашиної кислоти в MeCN; об'єм введеної проби 2 мкл; УФ Детектування від 200 до 400 нм; мас-детектування 100 до 1200 а.о.м. (+ve електроспрей); колонка при температурі навколишнього середовища; Швидкість потоку 0,5 мл/хв.

РХ/МС Спосіб G:

40 Інструменти: Waters 2695, Фотодіодна матриця, ZQ-2000 Детектор; Колонка: X-Bridge C18, 5 мікрон, 150 × 4,6 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,00/10, 5,00/90, 7,00/100, 11,00/100, 11,01/10 12,00/10; Розчинники: розчинник А = 0,1 % аміаку в H₂O; розчинник В = 0,1 % аміаку в MeCN; об'єм введеної проби 10 мкл; УФ Детектування від 200 до 400 нм; мас-детектування від 60 до 1000 а.о.м. (+ve електроспрей); колонка при температурі навколишнього середовища; Швидкість потоку 1,0 мл/хв.

РХ/МС Спосіб H:

45 Інструменти: Waters 2695, Фотодіодна матриця, ZQ-2000 Детектор; Колонка: X-Bridge C18, 5 мікрон, 150 × 4,6 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,00/100, 7,00/50, 9,00/0, 11,00/0, 11,01/100, 12,00/100; Розчинники: розчинник А = 0,1 % аміаку в H₂O; розчинник В = 0,1 % аміаку в MeCN; об'єм введеної проби 10 мкл; УФ Детектування від 200 до 400 нм; мас-детектування від 60 до 1000 а.о.м. (+ve електроспрей); колонка при температурі навколишнього середовища; Швидкість потоку 1,0 мл/хв.

РХ/МС Спосіб I:

55 Інструменти: Waters 2695, Фотодіодна матриця, ZQ-2000 Детектор; Колонка: X-Bridge C18, 3,5 мікрон, 150 × 4,6 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,00/5, 5,00/90, 5,80/95, 10/95; Розчинники: розчинник А = 0,1 % аміаку в H₂O; розчинник В = 0,1 % аміаку в MeCN; об'єм введеної проби 10 мкл; УФ Детектування від 200 до 400 нм; мас-детектування від 60 до 1000 а.е.м. (+ve електроспрей); колонка при температурі навколишнього середовища; Швидкість потоку 1,0 мл/хв.

РХ/МС Спосіб J:

60 Інструменти: Waters 2695, Фотодіодна матриця, ZQ-2000 Детектор; Колонка: X-Bridge C18, 5 мікрон, 150 × 4,6 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,01/10, 5,00/90, 7,00/100,

11,00/100, 11,01/10, 12,00/10; Розчинники: розчинник А = 20 мМ амоній ацетату в Н₂О; розчинник В = MeOH; об'єм введеної проби 10 мкл; УФ Детектування від 200 до 400 нм; мас-детектування від 60 до 1000 а.о.м. (+ve електроспрей); колонка при температурі навколишнього середовища; Швидкість потоку 1,0 мл/хв.

5 РХ/МС Спосіб К:

Інструменти: Waters 2695, Фотодіодна матриця, ZQ-2000 Детектор; Колонка: X-Bridge C18, 3,5 мікрон, 50 × 4,6 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,01/0, 0,20/0, 5,00/90, 5,80/95, 7,20/95, 7,21/100, 10,00/100; Розчинники: розчинник А = 0,1 % аміаку в Н₂О; розчинник В = 0,1 % аміаку в MeCN; об'єм введеної проби 10 мкл; УФ Детектування від 200 до 400 нм; Мас-детектування від 60 до 1000 а.о.м. (+ve електроспрей); колонка при температурі навколишнього середовища; Швидкість потоку 1,0 мл/хв.

10 РХ/МС Спосіб L

Інструменти: Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA Детектор, SQD; Колонка: Acquity BEH C-18, 1,7 мікрон, 2,1 × 100 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,00/2, 2,00/2, 7,00/50, 8,50/80, 9,50/2, 10,0/2; Розчинники: розчинник А = 5 мМ амоній ацетату в воді; розчинник В = ацетонітрил; об'єм введеної проби 1 мкл; Довжина хвилі детектування 214 нм; Температура колонки 30 °С; Швидкість потоку 0,3 мл за хв.

15 РХ/МС Спосіб M

Інструменти: Agilent 1260 Infinity series UHPLC; ELSD: Agilent 1260 infinity; Колонка: Acquity C-18, 1,7 мікрон, 2,1 × 50 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; Розчинники: А = 5 мМ амоній ацетату в воді, В = ацетонітрил; об'єм введеної проби: 1 мкл; Детектування за допомогою ELSD; Температура колонки: 40 °С; Швидкість потоку: 0,6 мл за хв.

20 РХ/МС Спосіб N

Інструменти: Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA Детектор, SQD; Колонка: Acquity BEH C-18, 1,7 мікрон, 2,1 × 100 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,00/2, 0,50/2, 1,50/20, 4,00/92, 5,00/92, 5,50/50, 6,00/2; Розчинники: розчинник А = 5 мМ амоній ацетату в воді; розчинник В = ацетонітрил; об'єм введеної проби 1мкл; Довжина хвилі детектування 214 нм; Температура колонки 35 °С; Швидкість потоку 0,6 мл за хв.

25 РХ/МС Спосіб O

Інструменти: Waters Acquity UPLC, Waters 3100 PDA Детектор, SQD; Колонка: Acquity HSS-T3, 1,8 мікрон, 2,1 × 00 мм; Градієнт [час (хв)/розчинник В в А (%]): 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; Розчинники: розчинник А = 0,1 % трифлуороцтової кислоти у воді; розчинник В = ацетонітрил; об'єм введеної проби 1 мкл; Довжина хвилі детектування 214 нм; Температура колонки 30 °С; Швидкість потоку 0,3 мл за хв.

30 Дані РХ/МС в експериментальні частині подано у форматі: маса іону, час утримування, УФ-активність.

Абревіатури

AcOH=оцтова кислота

40 CDI=1,1'-Карбонілдиімідазол

д= день (днів)

DAST=Трифлуорид диетиламіносурфору

DCE=дихлороетан

DXM=дихлорометан

45 DIPEA= диізопропілетиламін

DIAD=диізопропілазодикарбоксилат

ДМФА=диметилформамід

DMP=періодинан Десса-Мартіна

ДМСО=диметилсульфоксид

50 ES=електроспрей іонізація

EtOAc=етилацетат

ч=година (и)

HATU=1-[Біс(диметиламіно)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]

піридиній-3-оксид гексафлуорофосфат

55 ВЕРХ=високоєфективна рідинна хроматографія

ЖХ=рідинна хроматографія

LiAlH₄/LAH=алюмогідрид літію

MeCN=ацетонітрил

MeOH=метанол

60 min=хвилина (-и)

МС=мас-спектрометрія

Et₃N =триетиламін

ЯМР=ядерний магнітний резонанс

кімн. темп.= кімнатна температура

насич.=насичений

р-н.=розчин

СТАВ= натрій трифцетоксиборогідрид

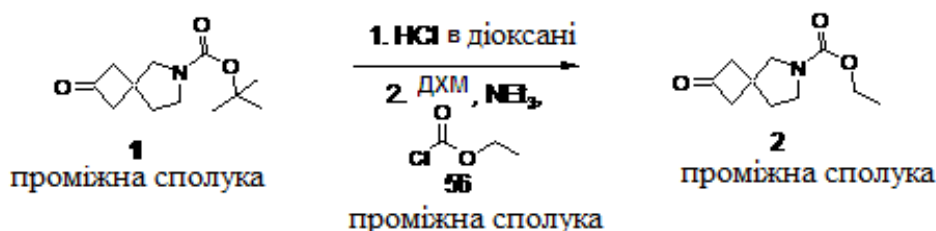
ТГФ= тетрагідрофуран

ТШХ= тонкошарова хроматографія

Префікси н-, втор-, і-, т- і трет- мають свої звичайні значення: нормальний, вторинний, ізо-, і третинний.

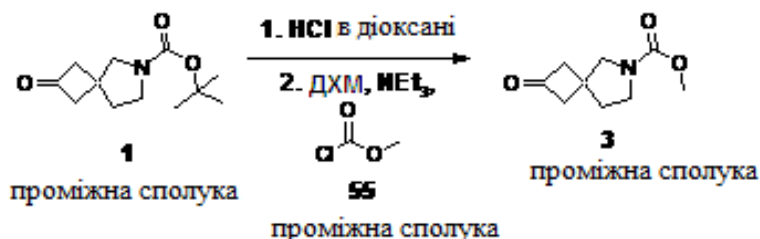
Синтез проміжних сполук:

Метод отримання проміжної сполуки 2, етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



6-Вос-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан (3,37 г, 15 ммоль) порціями додали до розчину хлороводню (4 М розчин в діоксані, 50 мл, 210 ммоль). Обережно: бурхливе виділення газу. Через 24 год реакційну суміш концентрували у вакуумі і твердий залишок розчинили в суміші Et₃N (4,18 мл, 30 ммоль) і ДХМ (66 мл). Після закінчення розчинення розчин негайно охолодили до 0 °С, після чого по краплям додавали етилхлороформіат (1,57 мл, 16,5 ммоль). Через 18 год суміш вилили в дихлорометан (100 мл) і NaHCO₃ (водн.) (100 мл), і екстрагували (2 × 100 мл). Органічні фази зібрали, промили насиченим водним розчином натрій хлориду (20 мл), сушили над MgSO₄, після чого залишок після випаровування очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 100 г, 40-63 мкм, 60 Å, 50 мл за хв, градієнт від 0 до 4 % MeOH в ДХМ) з отриманням проміжної сполуки 2, етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді безбарвного масла (2,47 г, 83 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод отримання проміжної сполуки 3, метил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

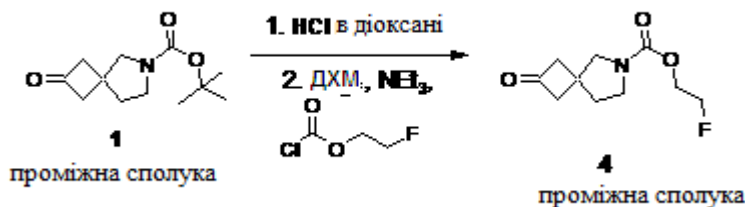


6-Вос-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан (5,00 г, 22,2 ммоль) по порціям додавали до розчину хлороводню (4 М розчин в діоксані, 45 мл, 180 ммоль) в дихлорометані (5 мл). Обережно: бурхливе виділення газу. Через 2 г реакційну суміш концентрували у вакуумі і 1,29 г твердого залишку розчинили в суміші триетиламіну (2,23 мл, 16,0 ммоль) і дихлорометану (10 мл). Після закінчення розчинення розчин негайно охолодили до 0 °С, після чого додавали по краплям метилхлороформіат (0,68 мл, 8,83 ммоль). Через 3 г суміш вилили в дихлорометан (50 мл), промили NaHCO₃ (водн.) (2 × 50 мл) і екстрагували ДХМ (50 мл). Органічні фази об'єднали, промили насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл), пропустили через картридж фазного сепаратора Biotage, розчинник видалили в вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 50 г, 40-63 мкм, 60 Å, 40 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH в ДХМ) з отриманням проміжної сполуки 3,

метил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилата у вигляді помаранчевого масла (0,93 г, 66 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2

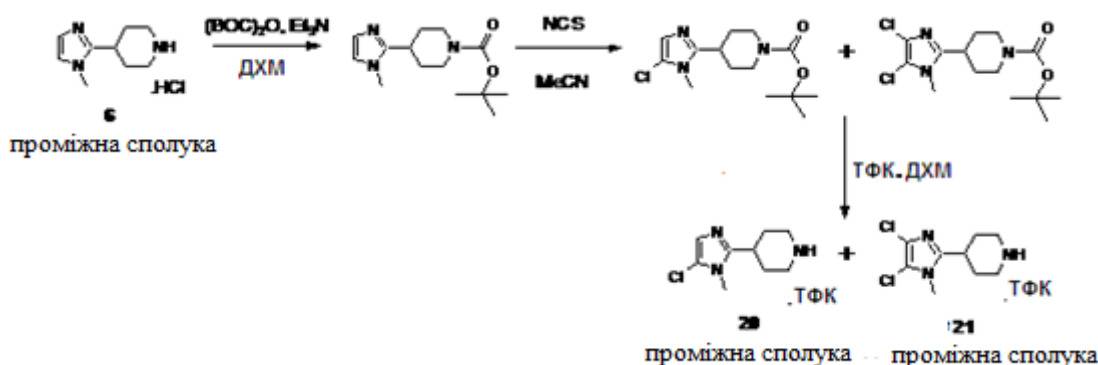
Метод одержання проміжної сполуки 4, 2-флуороетил 2-оксо-6-азаспіро [3.4]октан-6-карбоксилату

5



трет-Бутил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (5 г, 22,19 ммоль) перемішували в розчині HCl в 1,4-діоксані (25 мл) протягом 10 г при кімн. темп. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і розтерли ацетоном (3 × 50 мл) з отриманням 6-азаспіро[3.4]октан-2-ону (2,77 г, 55,4 %) у вигляді коричневої смоли. Залишок розчинили в сухому ДХМ (20 мл) і додали Et₃N (0,7 мл, 4,8 ммоль). Реакційну суміш охолодили до 0 °С, і додали 2-флуороетилкарбонохлоридат (0,45 г, 3,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 5 г, після чого розбавили водою (50 мл), екстрагували ДХМ (2 × 100 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), і розчинник видалили в вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, силікагель 60-120 меш, від 0 до 10 % EtOAc в гексані) з отриманням проміжної сполуки 4, 2-флуороетил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,2 г, 38,8 %) у вигляді коричневої смоли. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжних сполук 20 і 21, 4-(5-хлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин трифлуорацетату і 4-(4,5-дихлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин трифлуорацетату відповідно



4-(1-Метилімідазол-2-іл)піперидин гідрохлорид (1 г, 4,96 ммоль) суспендували в суміші безводного ДХМ (20 мл) і Et₃N (2,1 мл, 15,1 ммоль), і охолодили в льодяній бані. (BOC)₂O (1,19 г, 5,45 ммоль) додавали по порціям протягом 5 хв, суміш нагріли до кімн. темп., і перемішували протягом 48 год. Суміш розбавили ДХМ, промили насиченим водним NaHCO₃ (x2), і насиченим водним розчином натрій хлориду (x1), після чого пропустили через фазний сепаратор, і концентрували у вакуумі з отриманням трет-бутил-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилата (1,34 г, кільк.) у вигляді твердої речовини.

РХ/МС (Спосіб С): m/z 266 (M+H)⁺ (ES⁺), за 1,43 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

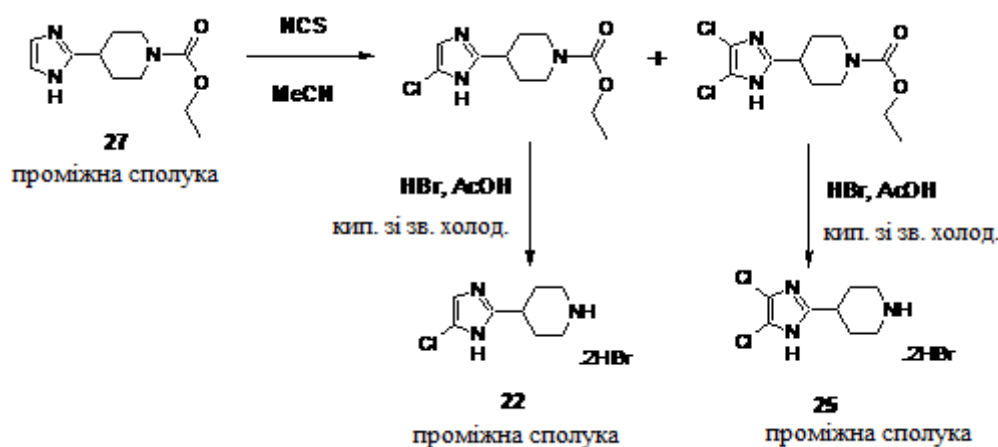
трет-Бутил-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,250 г, 0,942 ммоль) розчинили в MeCN (7,5 мл), обробили NCS (0,314 г, 2,35 ммоль), і перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували на флеш силікагелі (~15 мл) у вакуумі. Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 50 г, 40-63 мкм, 60 Å, 40 мл за хв, градієнт від 2 до 10 % Розчинник А в ДХМ за 15 об'ємів колонки, де розчинник А являє собою 10 % (7 M NH₃/MeOH) в MeOH]) з отриманням суміші, що містить трет-бутил-4-(5-хлоро-1-метил-1H-імідазол-2-

іл)піперидин-1-карбоксилат, і трет-бутил-4-(4,5-дихлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат, і сукцинимід (0,495 г).

РХ/МС (Спосіб С): монохлоро: m/z 300/302 ($M+H$)⁺ (ES^+), при 1,68 хв, активна в ультрафіолетовому світлі; дихлоро: m/z 334/336/338 ($M+H$)⁺ (ES^+), при 1,87 хв, активна в ультрафіолетовому світлі. Співвідношення монохлоро; дихлоро ~16:1 згідно РХ-УФ.

Суміш, що містить трет-бутил-4-(5-хлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат і трет-бутил-4-(4,5-дихлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат, і сукцинимід (0,495 г) розчинили в ДХМ (5 мл), обробили ТФК (5 мл) і перемішували при кімн. темп. протягом 6 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном (х2) з отриманням сирової суміші проміжної сполуки 20, 4-(5-хлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин трифлуорацетату і проміжної сполуки 21, 4-(4,5-дихлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин трифлуорацетату, змішаних із сукцинимідом. Припускали кількісний вихід. Використовували без додаткової очистки. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжних сполук 22 і 25, 4-(5-хлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин дигідроброміду і 4-(4,5-дихлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин дигідроброміду відповідно



Етил-4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,40 г, 1,79 ммоль) розчинили в MeCN (12 мл), обробили NCS (0,360 г, 2,70 ммоль) і перемішували при кімн. темп. протягом 5,5 год. Реакційну суміш концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (~10 мл) у вакуумі. Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 50 г, 40-63 мкм, 60 Å, 40 мл за хв, градієнт від 0 до 5 % Розчинника А в ДХМ за 15 об'ємів колонки, після чого 5 % Розчинника А в ДХМ за 5 об'ємів колонки, де розчинник А являє собою 10 % (7 М NH_3/MeOH) в MeOH]) з отриманням розділеного етил-4-(5-хлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату і етил-4-(4,5-дихлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату, обох змішаних із сукцинимідом. Кожний розчинили в ДХМ, промили H_2O (х3), пропустили через фазний сепаратор і концентрували у вакуумі для видалення сукциніміда.

Етил-4-(5-хлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,12 г, 26 %), РХ/МС (Спосіб С): m/z 258/260 ($M+H$)⁺ (ES^+), при 1,34 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

Етил-4-(4,5-дихлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,24 г, 45 %), РХ/МС (Спосіб С): m/z 292/294/296 ($M+H$)⁺ (ES^+), при 1,24 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

Етил-4-(5-хлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,12 г, 0,47 ммоль) розчинили в AcOH (2 мл), обробили 48 % водним HBr (2 мл) і нагрівали при кип'ятінні зі зворотнім холодильником при ~ 120° протягом 2 ч. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном (х1) і концентрували у вакуумі для отримання твердої речовини. Вихід проміжної сполуки 22, 4-(5-хлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин дигідробромідної солі прийняли за кількісний. Негайно використовували.

Етил-4-(4,5-дихлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,24 г, 0,82 ммоль) розчинили в AcOH (2 мл), обробили 48 % водним HBr (2 мл) і нагрівали ~ 120 °C протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном (х1) і концентрували у вакуумі для отримання твердої речовини. Вихід проміжної сполуки 25, 4-

(4,5-дихлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин дигідроброміду прийняли за кількісний. негайно використовували. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 46, трет-бутил-4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату і проміжної сполуки 33, 4-[4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидину

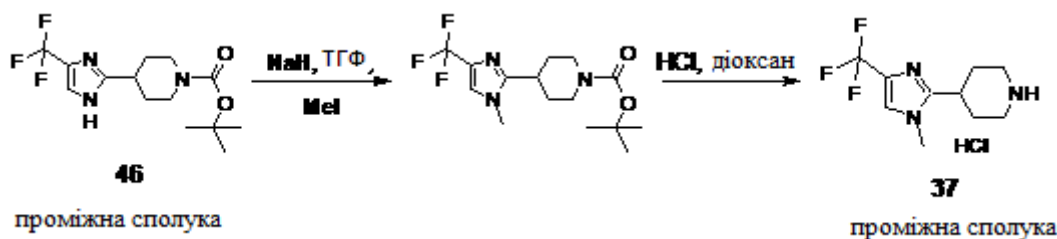


трет-Бутил-4-формілпіперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 9,4 ммоль) розчинили в MeOH (10 мл) з наступним додаванням протягом 30 хв охолодженого до 0 °С 7М метанольного розчину аміаку, з наступним додаванням 3,3-дібром-1,1,1-трифлуоропропан-2-ону (5,07 г, 18,5 ммоль) порціями. Отриману реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 2 год. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок розділили між H₂O (80 мл), і EtOAc (50 мл), водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), розчинник видалили у вакуумі, і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (активований алюміній оксид при 0,5 % MeOH в ДХМ) з отриманням проміжної сполуки 46, трет-бутил-4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилата (1,80 г, 60 %) у вигляді білої твердої речовини.

Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

трет-Бутил-4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (1 г, 3,13 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (5 мл) з наступним додаванням по краплям HCl в 1,4-діоксані (20 мл, 3М р-н.). Отриману реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 16 г. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили шляхом розтирання с діетиловим етером (3 × 5 мл) з отриманням проміжної сполуки 33, 4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин гідрохлориду (650 мг, 95 %) у вигляді білої твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 37, 4-[1-метил-4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин гідрохлоридної солі

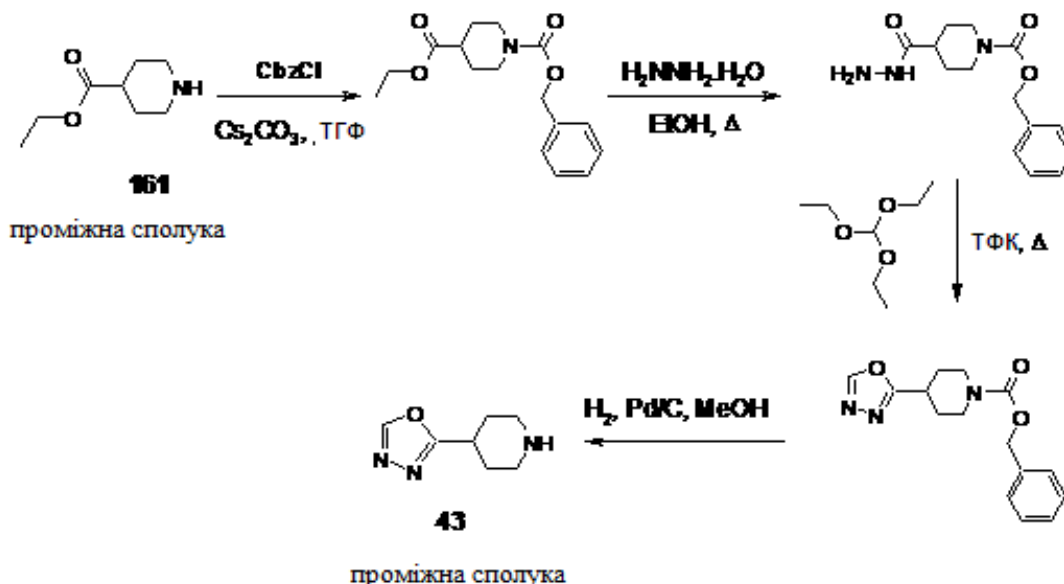


трет-Бутил-4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,63 ммоль) розчинили в ТГФ (5 мл) і додали при 0 °С 60 % натрію гідрид (74 мг, 1,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв, після чого додали метилйодид (0,06 мл, 0,96 ммоль) і перемішували отриману реакційну суміш при 25 °С протягом 2 г. Реакційну суміш розділили між H₂O (60 мл) і EtOAc (45 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 45 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄) і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова на силікагелі, розмір в меш: 60-120, від 0 до 2,0 % до 3,5 % MeOH в ДХМ) з отриманням трет-бутил-4-(1-метил-4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (190 мг, 91 %) у вигляді жовтої смоли.

PX/MC (Спосіб F): m/z 334 (M+H)⁺ (ES⁺), при 2,31 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

трет-Бутил-4-(1-метил-4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,6 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (5 мл) з наступним додаванням по краплям HCl в 1,4-діоксані (20 мл, 4М р-н). Отриману реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 16 г, розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили шляхом розтирання з діетиловим етером (3 × 5 мл) з отриманням проміжної сполуки 37, 4-[1-метил-4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин гідрохлоридної солі (140 мг, 86,8 %) у вигляді білої твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2

Метод одержання проміжної сполуки 43, 4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піперидину



10

Етилпіперидин-4-карбоксилат (3,0 г, 19,1 ммоль) розчинили в ТГФ (15 мл) і додали Cs₂CO₃ (7,4 г, 22,9 ммоль) при 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при 0-5 °С протягом 10 хв, після чого по краплям додавали бензилхлороформіат (3,2 г, 19,1 ммоль), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 18 г. Реакційну суміш розділили між H₂O (100 мл) і EtOAc (200 мл), водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 200 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄) і розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова на силікагелі, розмір в меш: 60-120, від 0 до 10 % EtOAc в гексані) з отриманням 1-бензил-4-етилпіперидин-1,4-дикарбоксилата (4,2 г, 76,4 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

PX/МС (Спосіб F): m/z 292 (M+H)⁺ (ES⁺), при 2,35 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-Бензил-4-етилпіперидин-1,4-дикарбоксилат (4,2 г, 14,43 ммоль) розчинили в EtOH (10 мл), додали гідразин моногідрат (10 мл, 5,41 ммоль) і отриману реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі і сирий продукт розтерли з пентаном і гексаном з отриманням бензил-4-(гідразинілкарбоніл)піперидин-1-карбоксилата (3,8 г, 95 %) у вигляді білої твердої речовини.

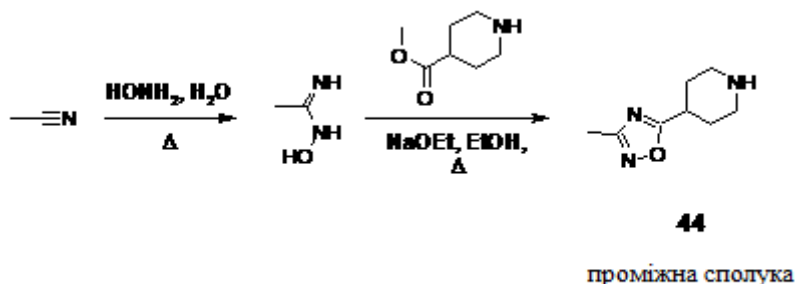
PX/МС (Спосіб H): m/z 278 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,76 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
Бензил-4-(гідразинілкарбоніл)піперидин-1-карбоксилат (0,5 г, 1,79 ммоль), розчинили в триетилортоформіаті (8 мл) і після чого додали ТФК (0,1 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш розділили між H₂O (50 мл) і EtOAc (100 мл), водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 100 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄) і розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова на силікагелі, розмір в меш: 60-120, від 50 до 60 % EtOAc в гексані) з отриманням бензил-4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилата (0,19 г, 38 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

PX/МС (Спосіб H): m/z 288 (M+H)⁺ (ES⁺), при 2,03 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
Бензил-4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,15 г, 0,52 ммоль) розчинили в MeOH (10 мл). Додали каталізатор сухий 10 % Pd на вугіллі (20 мг) і реакційну суміш продули H₂ при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 г в атмосфері H₂. Реакційну масу фільтрували через целіт і розчинник видалили у вакуумі з

40

отриманням проміжної сполуки 43, 4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піперидину (0,078 г, 99 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 44, 4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піперидину

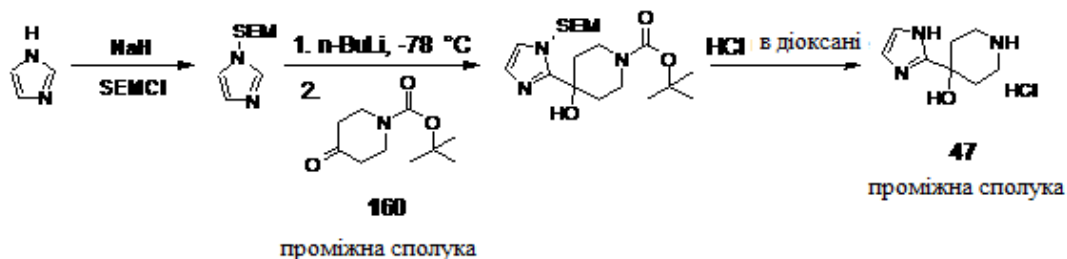


5

Ацетонітрil (40,0 мл) і 50 % гідроксиламіну в воді (4,20 мл) нагрівали при кип'ятінні зі зворотнім холодильником при 90 °С протягом 24 г. Реакційну суміш охолодили до 0 °С і фільтрували. Залишок сушили з отриманням (Z)-N-гідроксиетанімідаміду (2,1 г, >100 %) у вигляді білої кристалічної речовини.

10 PX/МС (Спосіб Н): m/z 74 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,86 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі (Z)-N-гідроксиетанімідамід (0,50 г, 6,75 ммоль) і метилпіперидин-4-карбоксилат (1,17 г, 7,42 ммоль) розчинили в етанолі (20 мл). 21 % розчин натрій етоксиду в етанолі (0,92 мл, 13,4 ммоль) додавали по краплям і перемішували реакційну суміш протягом 30 хв при кімн.тем. і після чого при 100 °С протягом 16 год. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова на силікагелі, від 0 до 12 % метанолу в ДХМ) з отриманням проміжної сполуки 44, 4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піперидину (380 мг, 34 %) у вигляді жовтої смоли. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 47, 4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-4-ол гідрохлориду



20

1H-Імідазол (8,0 г, 117,5 ммоль) розчинили в ДМФА (100 мл), додали натрію гідрид (4,7 г, 117,5 ммоль, 60 % в мінеральному маслі) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 2 год. До реакційної суміші по краплям додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (20,5 г, 123,38 ммоль) при кімн. темп., після додавання реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 16 год. Реакційну суміш вилили в льодяну воду (1000 мл) і екстрагували EtOAc (500 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 500 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄) і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормальна фаза - силікагель, від 0 до 1 % метанол в ДХМ) з отриманням 1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазолу (16,2 г, 68,6 %) у вигляді світло-зеленої смоли.

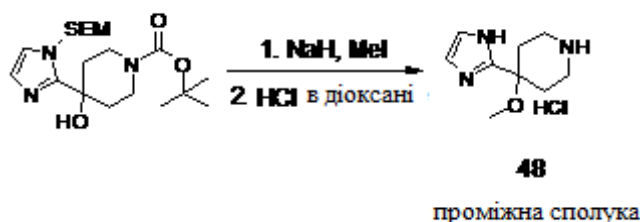
PX/МС (Спосіб F): m/z 199 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,73 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол (5,0 г, 25,0 ммоль) розчинили в ТГФ (50 мл) і охолодили до -78 °С. По краплям додавали n-BuLi (19,0 мл, 30 ммоль, 1,6М в гексані) при -78 °С, після чого реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год. До реакційної суміші при -78 °С по краплям додавали розчин трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (5,53 г, 27 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакційну суміш залишили нагрітися до кімн. темп. протягом 2 год. Реакційну суміш погасили насиченим розчином NH₄Cl (100 мл), екстрагували EtOAc (50 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової

хроматографії (нормальна фаза - силікагель, від 0 до 20 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-4-гідрокси-4-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (8 г, 80,0 %) у вигляді світло-жовтої смоли.

РХ/МС (Спосіб F): m/z 398 (M+H)⁺ (ES⁺), при 2,16 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
 5 трет-Бутил-4-гідрокси-4-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 5,0 ммоль) розчинили в 4М HCl в 1,4-діоксані (20 мл), реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 10 год. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок розтерли з ацетоном (3 × 20 мл) з отриманням проміжної сполуки 47, 4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-4-олу (0,5 г, 60,2 %) у вигляді коричневої смоли. Дані для вказаної в заголовці
 10 сполуки наведені в Таблиці 2.

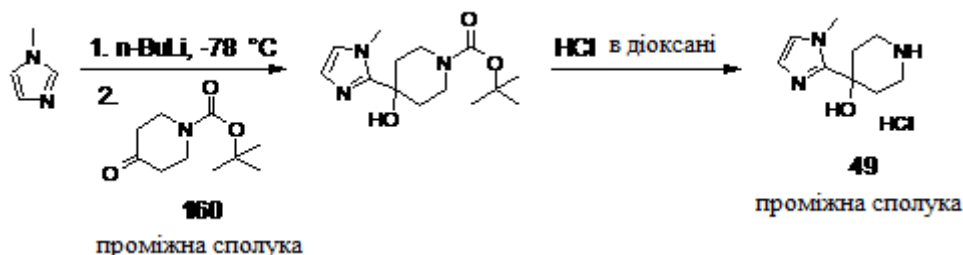
Метод одержання проміжної сполуки 48, 4-(1H-імідазол-2-іл)-4-метоксипіперидин гідрохлоридної солі



15 трет-Бутил-4-гідрокси-4-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 5,0 ммоль) розчинили в ДМФА (20 мл). Розчин охолодили до 0 °C в атмосфері N₂ і додали NaNH (0,24 г, 10,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв, після чого додали метилйодид (1,07 г, 7,5 ммоль) і перемішували реакційну
 20 суміш при кімн. темп. протягом 2 год. Реакційну суміш розділили між водою (50 мл) і EtOAc (50 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (3 × 100 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), і розчинники видалили в вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, силікагель 60-120 меш, від 0 до 10 % EtOAc в гексані) з отриманням
 25 трет-бутил-4-метокси-4-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,5 г, 75,0 %) у вигляді жовтої смоли.

трет-бутил-4-метокси-4-(1-((2-(триметилсиліл)етокси)метил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 3,6 ммоль) розчинили в 4М HCl в 1,4-діоксані (20 мл), реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 10 год. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок розтерли з ацетоном (3 × 20 мл) з отриманням проміжної сполуки 48, 4-(1H-імідазол-2-іл)-4-метоксипіперидина (0,5 г, 76,0 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Дані для вказаної в
 30 заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 49, 4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-4-ол гідрохлоридної солі



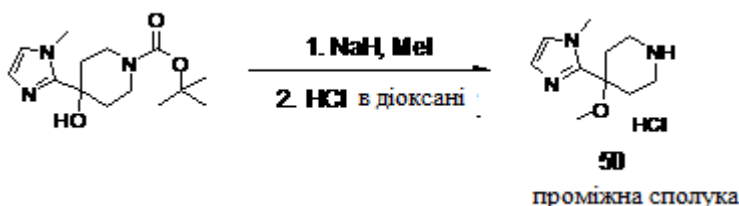
35 1-Метилімідазол (6,0 г, 73,0 ммоль) розчинили в ТГФ (100 мл) при кімн. темп. і охолодили реакційну суміш до -78 °C в атмосфері азоту, повільно додали n-BuLi в гексані (45,4 мл, 73,0 ммоль). Реакційну суміш поступово нагріли до 40 °C і перемішували протягом 4 год., після чого охолодили до -78 °C. Додали трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат (14,56 г, 73,0 ммоль) в ТГФ (100 мл). Реакційну суміш поступово нагріли до 40 °C і перемішували протягом 10 год, після чого погасили водою (50 мл). Реакційну суміш розділили між EtOAc (200 мл) і водою (150 мл), водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 200 мл) і органічні фази об'єднали і сушили (Na₂SO₄). Розчинники видаляли у вакуумі і залишок промили метанолом із отриманням трет-бутил-4-
 40

гідрокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (14,0 г, 68,1 %) у вигляді твердої речовини, яку використовували в сирому вигляді в наступній реакції.

РХ/МС (Спосіб F): m/z 282 ($M+H$)⁺ (ES^+), при 2,05 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

трет-бутил-4-гідрокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,5 г, 1,7 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (30 мл) при кімн. темп. і охолодили реакційну суміш до 0 °С в атмосфері азоту, повільно додали HCl в діоксані (15 мл, 4М р-р). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 6 год, розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили розтиранням в пентані (10 мл) і діетиловому етері (10 мл) з отриманням проміжної сполуки 49, 4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-4-олу (0,2 г, 62,5 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 50, 4-метокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин гідрохлоридної солі

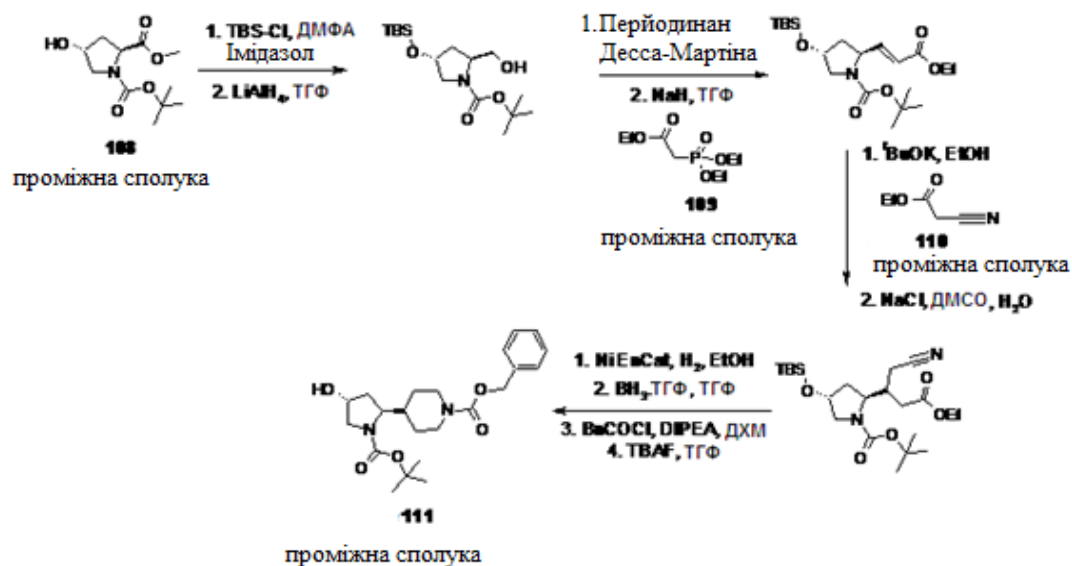


трет-Бутил-4-гідрокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (3,0 г, 10,6 ммоль) розчинили в ДМФА (50 мл) при кімн. темп. і реакційну суміш охолодили до 0 °С в атмосфері азоту, додали NaH (0,64 г, 16,0 ммоль, 60 % дисперсія в маслі). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год і після чого додавали по краплям метилйодид (1,8 г, 128 ммоль). Реакційну суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 10 год, після чого погасили водою (50 мл). Реакційну суміш екстрагували EtOAc (3 × 200 мл) і органічні фази об'єднали і сушили (Na₂SO₄). Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, силікагель, 60-120 меш, градієнт від 0 до 50 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-4-метокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,3 г, 41,3 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

РХ/МС (Спосіб F): m/z 296 ($M+H$)⁺ (ES^+), при 2,36 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

трет-Бутил-4-метокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (1,3 г, 3,3 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (30 мл) при кімн. темп. і реакційну суміш охолодили до 0 °С в атмосфері азоту, повільно додали HCl в діоксані (15 мл, 4М р-н). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 6 год, розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили розтиранням в пентані (10 мл) і діетиловому етері (10 мл) з отриманням проміжної сполуки 50, 4-метокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидину (0,80 г, 94,1 %) у вигляді білої твердої речовини з металічним відтінком. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 111, бензил-4-[(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилата



Метилловий естер (2S,4R)-1-Вос-4-гідроксипіролідін-2-карбонової кислоти (25 г, 101,93 ммоль) і імідазол (34,687 г, 509,5 ммоль) розчинили в ДМФА (100 мл) і охолодили реакційну суміш до 0 °С. Після чого додали трет-бутилдиметилсилілхлорид (36,86 г, 244,56 ммоль), нагріли реакційну суміш до кімн. темп. і перемішували протягом 18 год. Леткі компоненти видалили на роторному випаровувачі і розбавили реакційну суміш ДХМ (250 мл). Суміш промили Н₂О (2 × 250 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (250 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим NH₄Cl(водн.) (250 мл) і насиченим водним розчином натрій хлориду (250 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням (2S,4R)-1-Вос-4-трет-бутилдиметилсилілового етеру метилового естеру піролідін-2-карбонової кислоти (35,812 г, 99 %).

PX/MC (Спосіб D): m/z 260 (M+H-Вос)⁺ (ES⁺), при 2,64 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

(2S,4R)-1-Вос-4-трет-бутилдиметилсиліловий етер метилового естеру піролідін-2-карбонової кислоти (42,7 г, 118,76 ммоль) розчинили в ТГФ (100 мл) і охолодили реакційну суміш до 0 °С. Після чого додали літію алюмогідрид (120 мл в 1,0М розчині в ТГФ, 120,0 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш погасили Н₂О (4,5 мл), розчином 15 % NaOH (4,5 мл) і Н₂О (13,5 мл) і фільтрували через шар целіту. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням (2S,4R)-1-Вос-4-трет-бутилдиметилсилілового етеру піролідін-2-гідроксиметилу (30,320 г, 77 %).

PX/MC (Спосіб D): m/z 232 (M+H-Вос)⁺ (ES⁺), при 2,00 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

(2S,4R)-1-Вос-4-трет-бутилдиметилсиліловий етер піролідін-2-гідроксиметилу (10,050 г, 30,362 ммоль) розчинили в ДХМ (100 мл) і додали періодинан Десса-Мартіна (15,371 г, 36,253 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 2 год, після чого леткі компоненти видалили на роторному випаровувачі і сирий продукт загрузили безпосередньо в колонку Biotage SNAP(100 г) для очистки (Гradient від 10 до 50 % EtOAc в н-гексані) з отриманням (2S,4R)-1-Вос-4-трет-бутилдиметилсилілового етеру піролідін-2-карбальдегиду (2,150 г, 22 %).

До суспензії натрій гідриду (135 мг 60 % дисперсії в мінеральному маслі, 3,338 ммоль) в ТГФ (8 мл) при 0 °С додали триетилфосфоноацетат (0,665 мл, 3,338 ммоль). Через 10 хв додали (2S,4R)-1-Вос-4-трет-бутилдиметилсиліловий етер піролідін-2-карбальдегиду (1,002 г, 3,034 ммоль) в ТГФ (2 мл) і перемішували реакційну суміш при 0 °С протягом 30 хв. Леткі компоненти видалили на роторному випаровувачі і розбавили реакційну суміш ДХМ (20 мл). Суміш промили Н₂О (2 × 20 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (20 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (20 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі і сиру суміш загрузили в колонку Biotage SNAP (100 г) і очистили за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 30 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-[(1E)-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]піролідін-1-карбоксилату у вигляді безбарвного масла (545 мг, 45 %).

PX/MC (Спосіб D): m/z 300 ($M+H-Boc$)⁺ (ES^+), при 2,85 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

До розчину калій трет-бутоксиду (421 мг, 3,753 ммоль) і етилціаноацетату (0,399 мл, 3,753 ммоль) в EtOH (5 мл) додали трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-[(1E)-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл]піролідин-1-карбоксилат (500 мг, 1,251 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 78 °C протягом 18 год. Додали AcOH (0,200 мл) і видалили леткі компоненти на роторному випаровувачі. Реакційну суміш розбавили ДХМ (50 мл) і промили H₂O (2 × 50 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (50 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл), і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі, і сиру суміш загрузили в колонку Biotage SNAP (100 г) і очистили за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 30 % EtOAc в гексані) з отриманням діетил-3-[(4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідин-2-іл]-2-ціанопентандіоату у вигляді жовтого масла (567 мг, 89 %).

До розчину натрій хлориду (71 мг, 1,212 ммоль) і ДМСО (0,040 мл, 2,204 ммоль) в H₂O (3 мл) додали діетил-3-[(4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідин-2-іл]-2-ціанопентандіоат (565 мг, 1,102 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 145 °C протягом 2 год. Додали льодяну воду (50 мл) із наступним додаванням EtOAc (50 мл) і промили органічну фазу H₂O (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі і сиру суміш загрузили в колонку Biotage SNAP (50 г) і очистили за допомогою колонкової хроматографії (від 0 до 30 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-(4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(1-ціано-4-етокси-4-оксобутан-2-іл)піролідин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла (351 мг, 72 %).

PX/MC (Спосіб D): m/z 341 ($M+H-Boc$)⁺ (ES^+), при 2,77 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

В колбу, що містить NiEnCatTM (65 г вологий, ~0,25 екв.) додали трет-бутил-(4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(1-ціано-4-етокси-4-оксобутан-2-іл)піролідин-1-карбоксилат (8,700 г, 19,7 ммоль) в EtOH (75 мл) і перемішували реакційну суміш при 78 °C в атмосфері водню із балону протягом 96 год. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту і видалили леткі компоненти у вакуумі, сиру суміш загрузили в колонку Biotage SNAP (340 г) і очистили за допомогою колонкової хроматографії (від 2,5 до 10 % MeOH в ДХМ) з отриманням трет-бутил-(4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-оксопіперидин-4-іл)піролідин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла (4,665 г, 59 %).

PX/MC (Спосіб D): m/z 399 ($M+H$)⁺ (ES^+), при 1,90 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

До розчину трет-бутил (4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-оксопіперидин-4-іл)піролідин-1-карбоксилату (1,850 г, 4,648 ммоль) ТГФ (30 мл) додали боран:тетрагідрофуран (9,3 мл 1,0M розчину в ТГФ, 9,300 ммоль) при 0 °C і перемішували реакційну суміш при 60 °C протягом 30 хв. Реакційну суміш охолодили до кімн. темп. і погасили MeOH (10 мл) і видалили леткі компоненти на роторному випаровувачі. Реакційну суміш розбавили ДХМ (100 мл) і промили 1M NaOH_(водн.) (2 × 100 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (100 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (250 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(піперидин-4-іл)піролідин-1-карбоксилату у вигляді жовтого масла (1,830 г, >99 %).

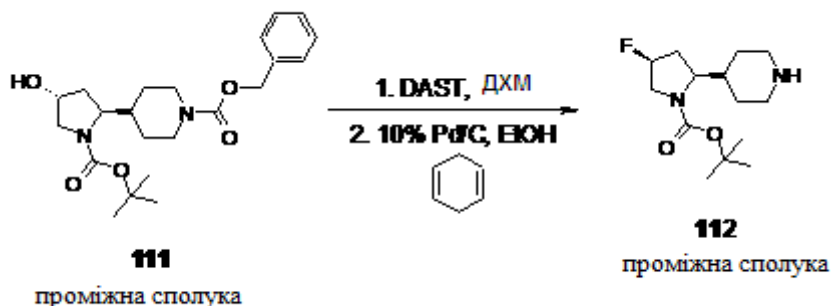
PX/MC (Спосіб D): m/z 285 ($M+H-Boc$)⁺ (ES^+), при 3,00 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

До розчину трет-бутил-(2S,4R)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(піперидин-4-іл)піролідин-1-карбоксилату (1,830 г, 4,766 ммоль) в ДХМ (20 мл) додали діізопропілетиламін (1,814 мл, 10,484 ммоль) і бензилхлороформіат (0,816 мл, 5,719 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розбавили ДХМ (100 мл) і промили 1M NaOH_(водн.) (2 × 100 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (100 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (250 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі і сиру суміш загрузили в колонку Biotage SNAP (100 г), і очистили за допомогою колонкової хроматографії (від 10 до 40 % EtOAc в гексані) з отриманням бензил-4-[(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді безбарвного масла (700 мг, 28 %).

До розчину бензил-4-[(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]піролідин-2-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,780 г, 1,504 ммоль) в ТГФ

(5 мл) додали тетрабутиламоній флуорид (1,800 мл 1,0 М розчину в ТГФ, 1,800 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом 1 год. Реакційну суміш розбавили ДХМ (100 мл) і промили H₂O (2 × 100 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (100 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (250 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 111, бензил-4-[(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилату у вигляді безбарвного масла (500 мг, 82 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 112, трет-бутил (2S,4S)-4-флуоро-2-(піперидин-4-іл)піролідін-1-карбоксилату

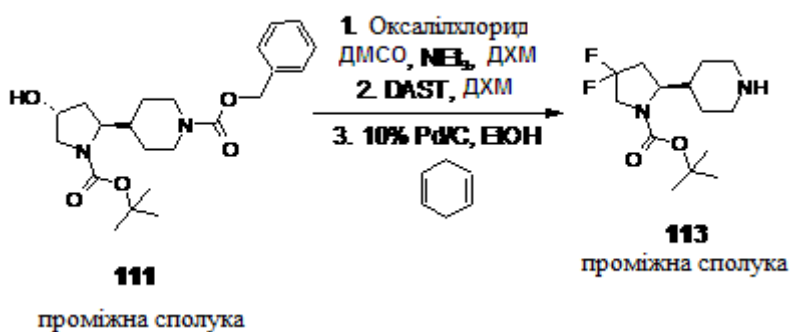


Бензил-4-[(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,247 ммоль) розчинили в ДХМ (1 мл) при -40 °С і додали DAST (0,049 мл, 0,371 ммоль). Реакційну суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш розбавили ДХМ (25 мл) і промили насиченим NaHCO₃(водн.) (2 × 25 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (25 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (25 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням бензил-4-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-флуоропіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилата (0,090 г, 90 %).

PX/MC (Спосіб D): m/z 307 (M+H-Вос)⁺ (ES⁺), при 2,31 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

До розчину бензил-4-[(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-флуоропіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилата (0,090 г, 0,221 ммоль) в EtOH (2 мл) додали 10 % Pd/C (10 мг) і 1,4-циклогексадиєну (0,147 мл, 1,530 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 70 °С протягом 1 год. Відфільтрували реакційну суміш через шар целіту і видалили леткі компоненти у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 112, трет-бутил-(2S,4S)-4-флуоро-2-(піперидин-4-іл)піролідін-1-карбоксилату (55 мг, 92 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 113, трет-бутил-(2S)-4,4-дифлуоро-2-(піперидин-4-іл)піролідін-1-карбоксилату



Оксалілхлорид (0,065 мл, 0,741 ммоль) розчинили в ДХМ (1 мл) при -78 °С і додали ДМСО (0,100 мл). Через 5 хвилин при -78 °С додали бензил-4-[(2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-гідроксипіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,494 ммоль) в ДХМ (2 мл) з наступним

додаванням триетиламіну (0,345 мл, 2,47 ммоль) через додаткові 5 хв при -78°C . Реакційну суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавили ДХМ (25 мл) і промили насиченим NaHCO_3 (водн.) (2×25 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (25 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (25 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням бензил-4-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксопіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,170 г, 85 %).

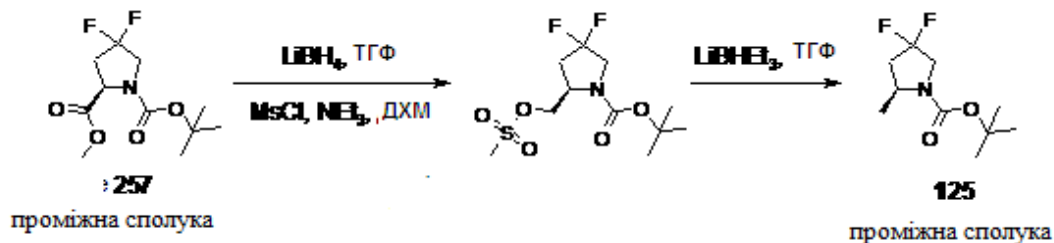
РХ/МС (Спосіб D): m/z 303 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^{+}$ (ES^{+}), при 2,15 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

бензил-4-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-оксопіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилат (170 мг, 0,422 ммоль) розчинили в ДХМ (1 мл) при -78°C і додали DAST (0,167 мл, 1,267 ммоль). Реакційну суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 18 год. Реакційну суміш розбавили ДХМ (25 мл) і промили насиченим NaHCO_3 (водн.) (2×25 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (25 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (25 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням бензил-4-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4,4-дифлуоропіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,070 г, 39 %).

РХ/МС (Спосіб D): m/z 325 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$) $^{+}$ (ES^{+}), при 2,41 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

До розчину бензил-4-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4,4-дифлуоропіролідін-2-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,067 г, 0,158 ммоль) в EtOH (2 мл) додали 10 % Pd/C (10 мг) і 1,4-циклогексادیєн (0,105 мл, 1,105 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 70°C протягом 1 год. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту і леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 113, трет-бутил-(2S)-4,4-дифлуоро-2-(піперидин-4-іл)піролідін-1-карбоксилату (30 мг, 65 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 125, трет-бутил-(2S)-4,4-дифлуоро-2-метилпіролідін-1-карбоксилату



До 1-трет-бутил-2-метил (2R)-4,4-дифлуоропіролідін-1,2-дикарбоксилату (2 г, 7,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) додали розчин літій борогідриду в ТГФ (2,0 М, 7,5 мл, 15 ммоль) при 0°C і нагріли реакційну суміш до кімн. темп., і перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш погасили шляхом додавання по порціям насиченого водного NaHCO_3 , і як тільки виділення газу припинилося, суміш концентрували для видалення ТГФ. Водну суміш розділили між насиченим водним NaHCO_3 і ДХМ (x2), органічні фази пропустили через фазний сепаратор і концентрували для отримання сирого трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (1,98 г, >100 %) у вигляді масла.

РХ/МС (Спосіб C): m/z 260 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$ (ES^{+}), при 1,09 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

До розчину трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (1 г, 4,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) і триетиламіну (1,5 мл, 11 ммоль) при 0°C порціями додали MsCl (0,42 мл, 5,4 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 100 хв, після чого розділили між льодяним насиченим водним NaHCO_3 і льодяним ДХМ (x2), органічні фази пропустили через фазний сепаратор і концентрували для отримання сирого трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-[[метилсульфоніл]окси]метилпіролідін-1-карбоксилату (1,55 г, >100 %) у вигляді масла.

РХ/МС (Спосіб C): m/z 338 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$ (ES^{+}), при 1,28 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

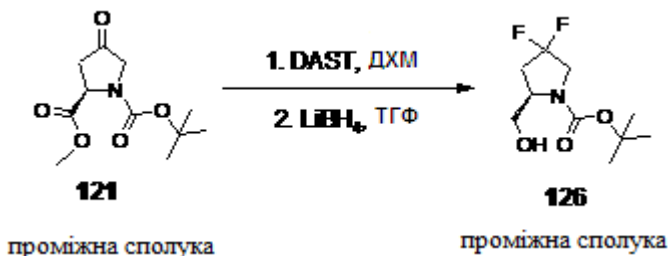
До розчину трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-[[метилсульфоніл]окси]метилпіролідін-1-карбоксилату (1,55 г, 4,9 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C порціями додали розчин LiBHEt_3 в ТГФ (1,0 М, 9,8 мл, 9,8 ммоль) протягом 10 хв. Після чого суміш перемішували протягом 3 днів, залишивши охолоджувальну баню нагрітися до кімнатної температури. Суміш знову охолодили

до 0 °С, погасили шляхом додавання H₂O, після чого концентрували для видалення ТГФ. Водну суміш розділили між насиченим водним NaHCO₃ і ДХМ (х2), органічні фази пропустили через фазний сепаратор і концентрували для отримання сирової проміжної сполуки 125, трет-бутил-(2S)-4,4-дифлуоро-2-метилпіролідін-1-карбоксилату (0,89 г, 82 %) у вигляді масла. Дані для

5

вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 126, трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату



10

(R)-1-трет-Бутил-2-метил 4-оксопіролідін-1,2-дикарбоксилат (1,00 г, 4,111 ммоль) розчинили в ДХМ (10 мл) при -78 °С і додали DAST (1,629 мл, 12,332 ммоль). Реакційну суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш розбавили ДХМ (100 мл) і промили насиченим NaHCO₃(водн.) (2 × 100 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (100 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (25 мл) і пропустили через сепаратор Biotage Phase. Розчинник видалили у вакуумі з отриманням оранжевого масла (0,957 г, 90 %).

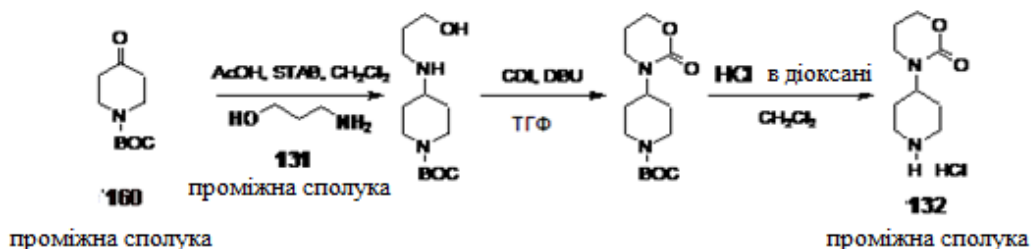
15

До (R)-1-трет-Бутил 2-метил 4,4-дифлуоропіролідін-1,2-дикарбоксилату (500 мг, 1,885 ммоль) в ТГФ (5 мл) додали літій борогідрид у вигляді 2,0М розчину в ТГФ (1,90 мл, 3,80 ммоль) при 0 °С і реакційну суміш нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 1 год. Розчинники видаляли у вакуумі і реакційну суміш розбавили ДХМ (50 мл) і промили насиченим NaHCO₃(водн.) (2 × 50 мл), об'єднані водні фази промили ДХМ (50 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 126, трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (452 мг, 92 %).

20

25

Метод одержання проміжної сполуки 132, 3-(піперидин-4-іл)-1,3-оксазинан-2-он гідро хлориду



30

трет-Бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (0,796 г, 4,00 ммоль) і 3-амінопропан-1-ол (0,330 г, 4,4 ммоль) змішали в CH₂Cl₂ (20 мл) при кімн. темп., додали AcOH (0,68 мл, 12,0 ммоль) і перемішували протягом 3 год. Додали STAB (2,34 г, 10,0 ммоль) і перемішували реакційну суміш в атмосфері азоту при кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш погасили шляхом додавання NaHCO₃ (насич. водн.) (40 мл), екстрагували CH₂Cl₂ (4 × 45 мл) і об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду, після чого сушили над MgSO₄ і фільтрували. Розчинники видаляли у вакуумі з отриманням сирового трет-бутил 4-[(3-гідроксипропіл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (1,03 г, 4,00 ммоль), який використовували без очистки.

35

40

РХ/МС (Спосіб В): m/z 259 (M+H)⁺ (ES⁺), при 0,24 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

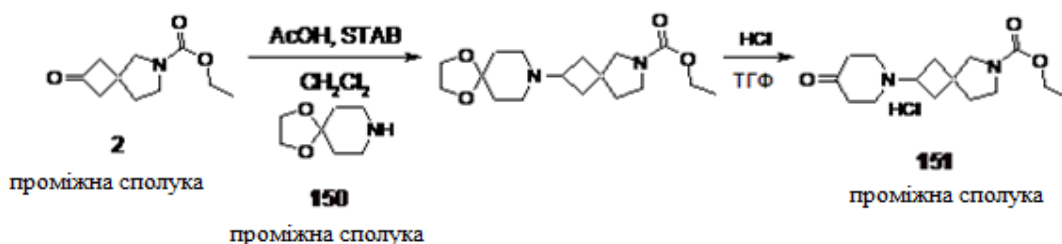
трет-Бутил 4-[(3-гідроксипропіл)аміно]піперидин-1-карбоксилат (1,03 г, 4,00 ммоль), CDI (1,36 г, 8,4 ммоль) і ДБУ (0,24 мл, 1,60 ммоль) розчинили в ТГФ (40 мл), суміш нагріли до кипіння і витримали протягом 72 год. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за

допомогою колонкової хроматографії [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å, 50 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH в ДХМ] з отриманням трет-бутил-4-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,60 г, 53 %) у вигляді безбарвного масла.

РХ/МС (Спосіб В): m/z 307 ($M+Na$)⁺ (ES^+), при 0,16 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

трет-Бутил-4-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,60 г, 2,11 ммоль) розчинили в CH_2Cl_2 (21 мл), додали розчин 4 М хлороводню в діоксані (2,64 мл, 10,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Осад збирали фільтруванням, промили CH_2Cl_2 (2 × 20 мл) і сушили з отриманням проміжної сполуки 132, 3-(піперидин-4-іл)-1,3-оксазинан-2-он гідрохлориду (0,352 г, 76 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 151, етил-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат гідро хлориду



15

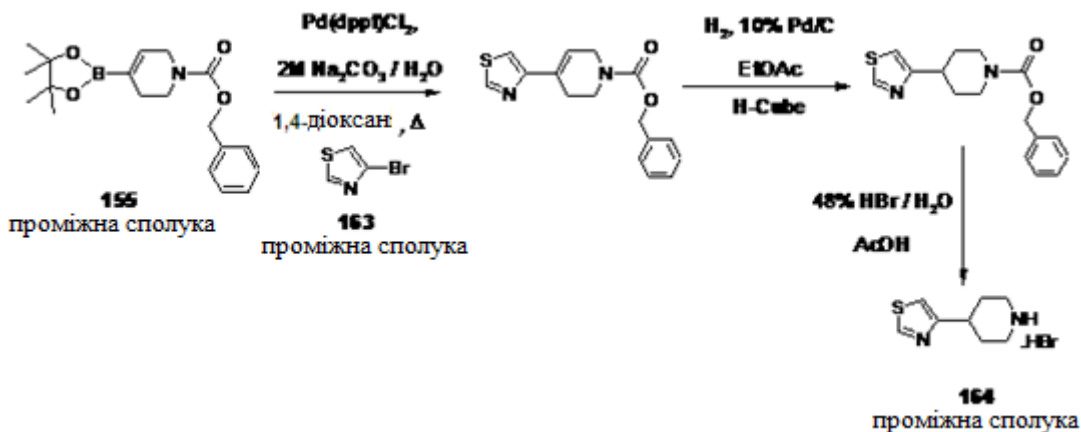
Етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,985 г, 5,00 ммоль) і 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан (0,715 г, 5,00 ммоль) змішали в CH_2Cl_2 (50 мл) при кімн. темп., додали AcOH (0,31 мл, 5,50 ммоль) і перемішували протягом 3 год. Додали STAB (2,65 г, 12,5 ммоль) і реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш погасили шляхом додавання $NaHCO_3$ (насич. водн.) (40 мл), екстрагували CH_2Cl_2 (4 × 45 мл) і об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду, після чого сушили над $MgSO_4$ і фільтрували. Розчинники видаляли у вакуумі з отриманням сирого етил-2-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дек-8-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді суміші діастереомерів, яку використовували без додаткової очистки.

РХ/МС (Спосіб D): m/z 325 ($M+H$)⁺ (ES^+), при 1,11 хв і 1,16 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Сирий етил-2-(1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]дек-8-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (1,62 г, 5,00 ммоль) розчинили в ТГФ (10 мл), додали воду (10 мл) і концентровану соляну кислоту (10 мл) і суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок розтерли в Et_2O з отриманням проміжної сполуки 151, етил-2-(4-оксопіперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат гідрохлориду (1,30 г, 82 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 164, 4-(1,3-тіазол-4-іл)піперидин гідроброміду

35



Водний розчин натрій карбонату (2М) і 1,4-діоксан обидва дегазували, пропускаючи у рідині протягом 15 хв струмені нітрогену через трубку з пористою скляною пластинкою. Бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксилиролан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилат (250 мг, 0,73 ммоль), 4-бромо-1,3-тіазол (119 мг, 0,73 ммоль), [1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій(II) (32 мг, 0,044 ммоль), дегазований водний розчин натрій карбонату (2М, 1,1 мл, 2,2 ммоль) і дегазований 1,4-діоксан (3 мл) помістили у продукт азотом пробірку, герметично закрили і нагрівали під тиском при 90 °С протягом 2,5 год. Охолоджену реакційну суміш розбавили H₂O і екстрагували EtOAc. Органічну фазу пропустили через фазний сепаратор і концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (15 мл). Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 50 г, 40-63 мкм, 60 Å], 40 мл за хв, 65 % Et₂O в ізогексані, ізократичний режим) з отриманням бензил 4-(1,3-тіазол-4-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (173 мг, 79 %).

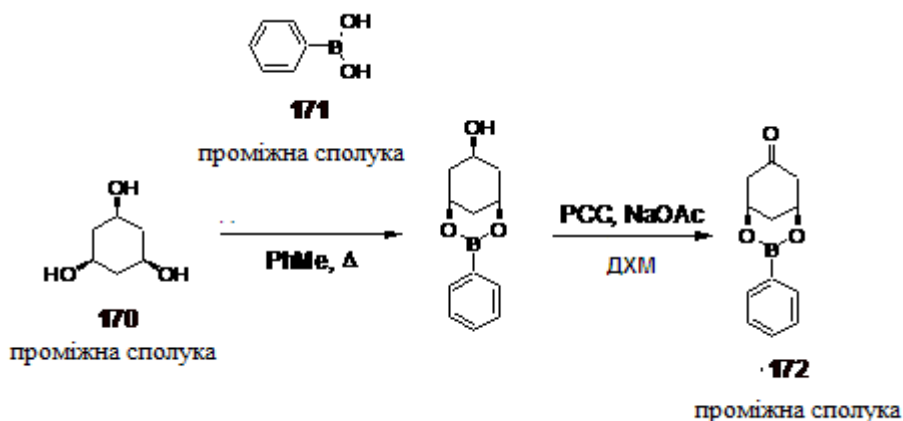
PX/MC (Спосіб C): m/z 301 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,46 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

Розчин бензил-4-(1,3-тіазол-4-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (150 мг, 0,50 ммоль) в EtOAc (10 мл) гідрували на каталізаторі 10 % паладій на вугіллі при тиску в 100 бар і при 50 °С при швидкості потоку 1 мл/хв, використовуючи H-Cube апарат. Розчин концентрували з отриманням бензил-4-(1,3-тіазол-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (143 мг, 95 %).

PX/MC (Спосіб A): m/z 303 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,92 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

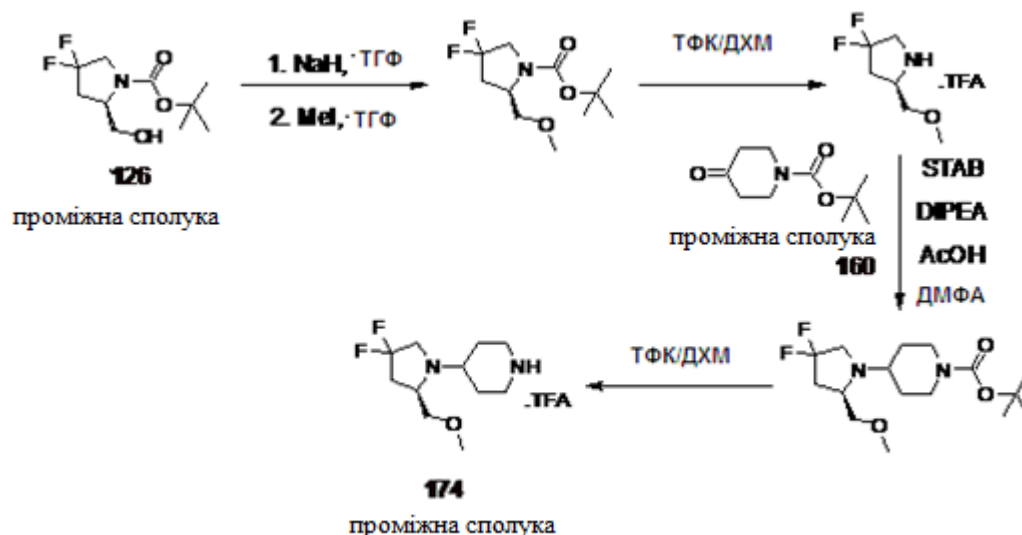
Розчин бензил-4-(1,3-тіазол-4-іл)піперидин-1-карбоксилату (127 мг, 0,42 ммоль) в AcOH (1 мл) і 48 % водний HBr (1 мл) перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Після чого суміш концентрували і залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном з отриманням проміжної сполуки 164, 4-(1,3-тіазол-4-іл)піперидин гідроброміду (160мг, >100 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 172, (1R,5S)-3-феніл-2,4-діокса-3-борабіцикло[3.3.1]нонан-7-ону



(1S,3S,5S)-Циклогексан-1,3,5-тріол (1,0 г, 6,0 ммоль) і фенілборонову кислоту (0,72 г, 6,0 ммоль) розчинили в толуені (35 мл) і нагрівали при кип'ятінні зі зворотнім холодильником при 120 °С протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували з отриманням сирого (1R,5S,7R)-3-феніл-2,4-діокса-3-борабіцикло[3.3.1]нонан-7-олу (1,43 г, 87 %) у вигляді твердої речовини, яку негайно використовували. (1R,5S,7R)-3-феніл-2,4-діокса-3-борабіцикло[3.3.1]нонан-7-ол (1,4 г, 6,4 ммоль) розчинили в ДХМ (50 мл). Додали натрію ацетат (1,31 г, 16 ммоль) і піридинію хлорохромат (12,9 г, 11 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і фільтрат концентрували з отриманням сирого продукту, який перекристалізовували із ДХМ:гексан (1:4) з отриманням проміжної сполуки 172, (1R,5S)-3-феніл-2,4-діокса-3-борабіцикло[3.3.1]нонан-7-ону (0,65 г, 38 %) у вигляді твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 174, 4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піперидин трифлуорацетатної солі



Розчин трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилат (150 мг, 0,63 ммоль) в ТГФ (5 мл) охолодили в льодяній воді і обробили 60 % суспензією натрій гідриду в мінеральному маслі (30 мг, 0,75 ммоль). Суміш перемішували, охолоджуючи льодом протягом 30 хв, після чого при кімн. темп. протягом 1,5 год до додавання метилйодиду (0,118 мл, 1,9 ммоль) і перемішування при кімн. темп. протягом ночі. Суміш погасили краплею H_2O , після чого концентрували для видалення ТГФ. Залишок розділили між насич. водним NaHCO_3 і ДХМ (x2), органічну фазу пропустили через фазний сепаратор і концентрували з отриманням сирого трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (110 мг, 69 %) у вигляді масла.

PX/MC (Спосіб C): m/z 274 ($\text{M}+\text{Na}^+$) (ES^+), при 1,35 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Розчин сирого трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксиметил)піролідін-1-карбоксилату (110 мг, 0,44 ммоль) в ДХМ (2 мл) і ТФК (2 мл) перемішували при кімн. темп. протягом 40 хв, після чого розбавили толуеном і концентрували. Залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном (x2) з отриманням сирого (2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксиметил)піролідін трифлуорацетатної солі у вигляді масла (172 мг, >100 %).

PX/MC (Спосіб C): m/z 152 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), при 0,73 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

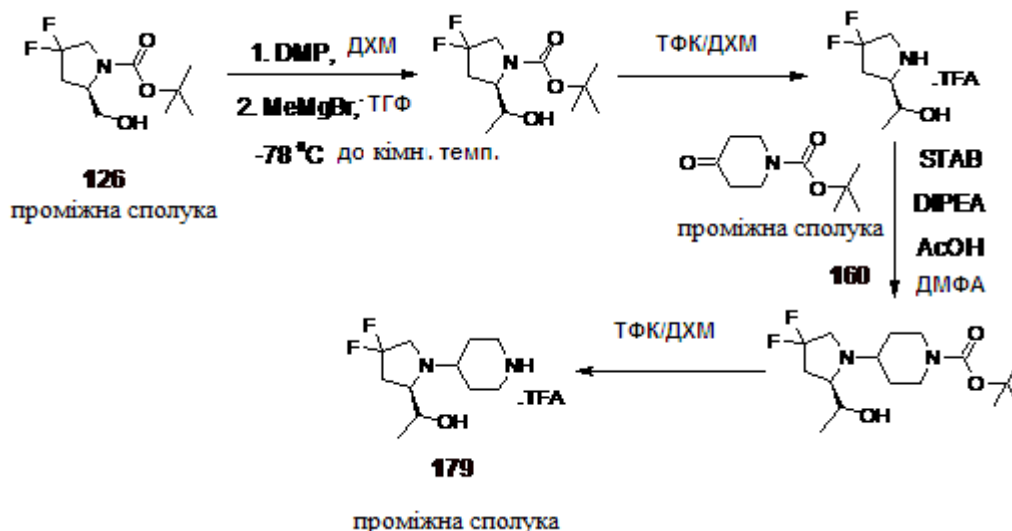
Сиру (2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксиметил)піролідін трифлуорацетатну сіль (172 мг, близько 0,44 ммоль) розчинили в ДМФА (5 мл). До розчину к вказаному порядку додали DIPEA (0,38 мл, 2,2 ммоль), AcOH (0,038 мл, 0,66 ммоль), трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (0,087 г, 0,44 ммоль) і STAB (0,278 г, 1,3 ммоль). Суміш перемішували при кімн. темп. протягом 2 днів, після чого концентрували для видалення ДМФА. Залишок розділили між насич. водним NaHCO_3 і ДХМ (x2) і органічну фазу пропустили через фазний сепаратор, і концентрували з отриманням сирого трет-бутил-4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,241 г, >100 %) у вигляді масла.

PX/MC (Спосіб C): m/z 335 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), при 1,43 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Розчин сирого трет-бутил-4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,241 г, близько 0,44 ммоль) в ДХМ (2 мл) і ТФК (2 мл) перемішували при кімн. темп. протягом 45 хв, після чого розбавили толуеном і концентрували. Залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном (x2) з отриманням сирого проміжної сполуки 174,4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]піперидин трифлуорацетатної солі у вигляді масла.

Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 179, 1-[(2R)-4,4-дифлуоро-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-іл]етанол трифлуорацетатної солі



Розчин трет-бутил (2R)-4,4-дифлуоро-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (150 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (5 мл) охолодили в льодяній воді і обробили періодинамом Десса-Мартіна (402 мг, 0,95 ммоль). Охолоджуючу баню прийняли і суміш перемішували при кімн. темп. протягом 3 год. Додали насич. водний NaHCO_3 (5 мл), насич. водний розчин натрій тіосульфату (5 мл) і EtOAc (10 мл) і суміш інтенсивно перемішували протягом 30 хв. Фази розділили і водну фазу повторно екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні фази пропустили через фазний сепаратор і концентрували з отриманням сирого альдегіду, який негайно розчинили в ТГФ (5 мл), охолодили до -78°C і обробили метилмагнійбромідом в діетиловому етері (3М, 0,42 мл, 1,3 ммоль). Суміш убрали з охолоджуючої бані, перемішували протягом 2,75 год і після чого погасили шляхом додавання насич. водного розчину NH_4Cl . Суміш концентрували для видалення ТГФ і після чого розділили між насич. NH_4Cl і ДХМ (x2). Органічні фази пропустили через фазний сепаратор і концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (10 мл). Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å], 30 мл за хв, від 20 до 50 % EtOAc в ізогексані, з отриманням трет-бутил (2R)-4,4-дифлуоро-2-(1-гідроксиетил)піролідін-1-карбоксилату (0,106 г, 67 %) у вигляді масла.

РХ/МС (Спосіб С): m/z 152 ($\text{M}-\text{BOC}+\text{H}$)⁺, 196 ($\text{M}-\text{tBu}+\text{H}$)⁺ (ES^+), при 1,24 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Розчин трет-бутил (2R)-4,4-дифлуоро-2-(1-гідроксиетил)піролідін-1-карбоксилату (102 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (2 мл) і ТФК (2 мл) перемішували при кімн. темп. протягом 30 хв, після чого розбавили толуеном і концентрували. Залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном з отриманням сирі трифлуорацетатної солі 1-[(2R)-4,4-дифлуоропіролідін-2-іл]етанолу у вигляді смоли. Негайно використовували.

РХ/МС (Спосіб С): m/z 152 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+), при 0,27 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

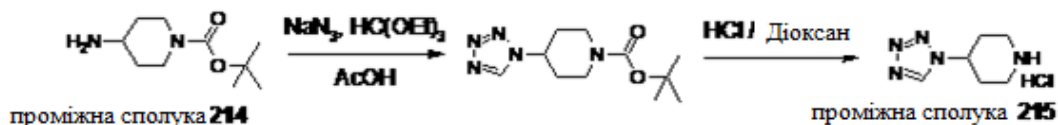
Вказану вище сирі трифлуорацетатну сіль 1-[(2R)-4,4-дифлуоропіролідін-2-іл]етанолу (близько 0,41 ммоль) розчинили в ДМФА (5 мл). До розчину у вказаному порядку додали DIPEA (0,38 мл, 2,0 ммоль), AcOH (0,035 мл, 0,61 ммоль), трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (0,081 г, 0,41 ммоль) і STAB (0,258 г, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при кімн. темп. протягом 3 днів, після чого концентрували для видалення ДМФА. Залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном, розчинили в MeOH і концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (5 мл). Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å], 30 мл за хв, від 0 до 15 % розчинника А в ДХМ, де розчинник А являє собою 10 % (7 М NH_3/MeOH) в MeOH) з отриманням трет-бутил 4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(1-гідроксиетил)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,301 г, >100 %) у вигляді масла.

РХ/МС (Спосіб С): m/z 335 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+), при 1,41 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Розчин трет-бутил 4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(1-гідроксиетил)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,301 г, близько 0,41 ммоль) в ДХМ (2 мл) і ТФК (2 мл) перемішували при кімн. темп. протягом 30 хв, після чого розбавили толуеном і концентрували. Залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном з отриманням сирі проміжної сполуки 179,

трифлуорацетатної солі 1-[(2R)-4,4-дифлуоро-1-(піперидин-4-іл)піролідин-2-іл]етанолу у вигляді масла (0,553 г, >100 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 215, 4-(1H-тетразол-1-іл)піперидин гідрохлоридної солі



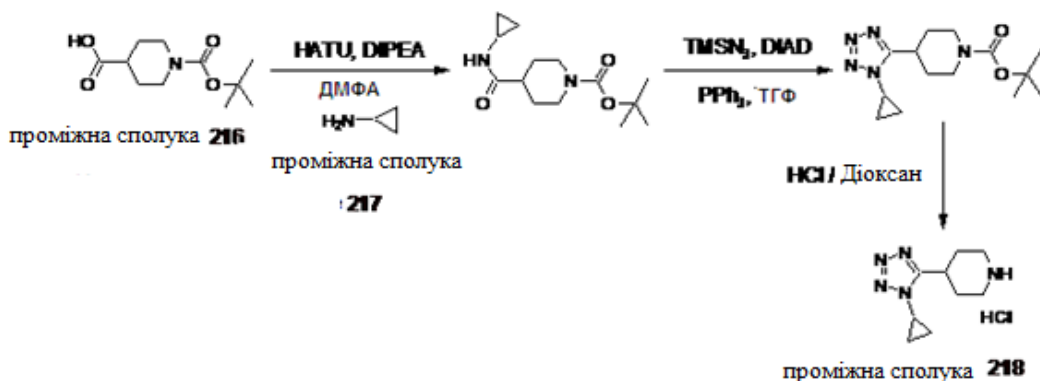
5

Триетилортоформіат (3,5 г, 23 ммоль), трет-бутил-4-амінопіперидин-1-карбоксилат (0,80 г, 3,9 ммоль) і натрію азид (1,52 г, 23 ммоль) розчинили в оцтовій кислоті (50 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 6 год, після чого охолодили до кімн. темп. Леткі компоненти видалили шляхом концентрування і залишок розділили між H₂O (100 мл) і етилацетатом (150 мл). Водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл), об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), і розчинник видалили шляхом концентрування з отриманням сирого продукту, який розтерли з діетиловим етером з отриманням трет-бутил-4-(1H-тетразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,51 г, 9 %) у вигляді твердої речовини.

PX/MC (Спосіб F): m/z 254 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,92 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі.

трет-Бутил-4-(1H-тетразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,51 г, 2,0 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (10 мл). Додавали по краплям розчин HCl в 1,4-діоксані (4M, 5 мл, 20 ммоль) і отриману суміш перемішували при кімн. темп. протягом 16 год. Розчинники видалили шляхом концентрування і залишок очистили шляхом розтирання з діетиловим етером (3 × 10 мл) з отриманням проміжної сполуки 215, 4-(1H-тетразол-1-іл)піперидин гідрохлориду (0,30 г, 97 %) у вигляді твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 218, 4-(1-циклопропіл-1H-тетразол-5-іл)піперидин гідрохлоридної солі



1-(трет-Бутоксикарбоніл) піперидин-4-карбонову кислоту (2,0 г, 8,7 ммоль) і циклопропіламін (0,6 мл, 8,7 ммоль) розчинили в ДМФА (45 мл). Додали HATU (3,3 г, 8,7 ммоль) при кімнатній температурі з наступним додаванням DIPEA (3,1 мл, 17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавили холодною водою (250 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄) і концентрували з отриманням сирого продукту, який очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, нейтральний силікагель, 60-120 меш, від 0 до 35 % EtOAc в гексанах) з отриманням трет-бутил-4-(циклопропілкарбамоїл)піперидин-1-карбоксилату (1,5 г, 64 %) у вигляді твердої речовини.

PX/MC (Спосіб F): m/z 269 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,80 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі.

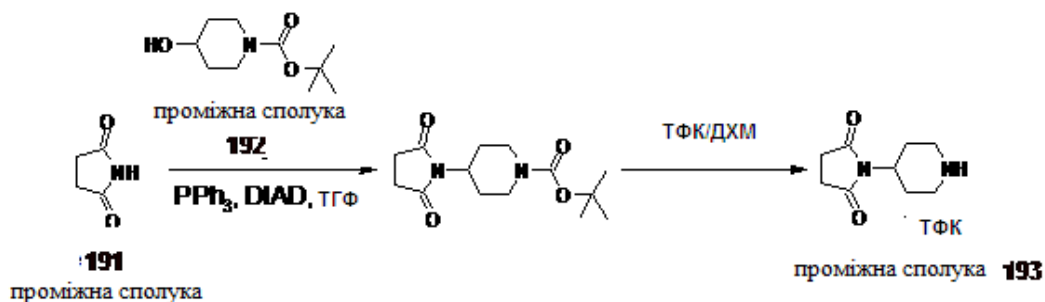
трет-Бутил-4-(циклопропілкарбамоїл)піперидин-1-карбоксилат (1,5 г, 5,6 ммоль) і трифенілфосфін (2,9 г, 11 ммоль) розчинили в ТГФ (160 мл). DIAD (2,26 г, 11 ммоль) додали при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додали триметилсилілазид (1,3 г, 11 ммоль) і реакційну суміш залишили перемішуватися при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш розбавили водою (250 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані

органічні фази сушили (Na_2SO_4) і концентрували з отриманням сирого продукту, який очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, нейтральний силікагель, 60-120 меш, від 0 до 30 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-4-(1-циклопропіл-1H-тетразол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату (400 мг, 24 %) у вигляді твердої речовини.

РХ/МС (Спосіб F): m/z 294 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), при 1,96 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі.

трет-Бутил 4-(1-циклопропіл-1H-тетразол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,4 ммоль) розчинили в діоксані (5 мл). Розчин HCl в діоксані (4М, 5 мл, 20 ммоль) додали при 0 °C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Розчинник видалили шляхом концентрування і залишок розтерли з діетиловим етером (10 мл) з отриманням проміжної сполуки 218 4-(1-циклопропіл-1H-тетразол-5-іл)піперидин гідрохлориду (260 мг, 98 %) у вигляді твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 193, 1-(піперидин-4-іл)піролідин-2,5-діон трифлуорацетатної солі

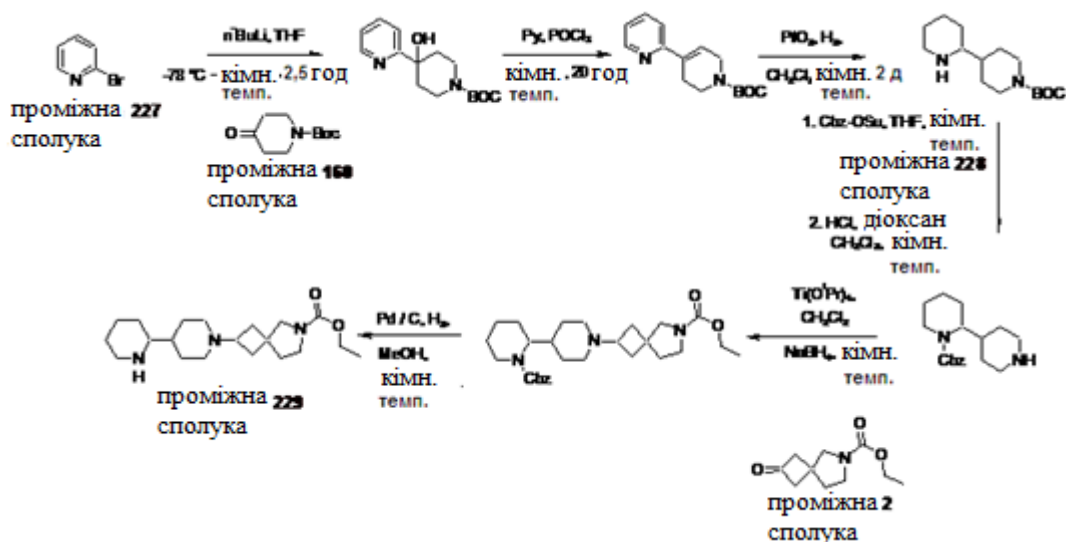


Сукцинімід (0,099 г, 1,0 ммоль), трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (0,221 г, 1,10 ммоль) і трифенілфосфин (0,314 г, 1,20 ммоль) розчинили в ТГФ (5 мл), після чого обробили діізопропілазодикарбоксилатом (0,236 мл, 1,20 ммоль) і перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (5 мл). Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å], 30 мл за хв, від 20 до 100 % EtOAc в ізогексані) з отриманням трет-бутил-4-(2,5-диоксопіролідин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,253 г, 90 %) у вигляді твердої речовини.

РХ/МС (Спосіб C): m/z 305 ($\text{M}+\text{Na}^+$) (ES^+), при 1,11 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Розчин трет-бутил-4-(2,5-диоксопіролідин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,141 г, 0,50 ммоль) в ДХМ (3 мл) і ТФК (3 мл) перемішували при кімн. темп. протягом 30 хв, після чого розбавили толуеном і концентрували. Залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном з отриманням проміжної сполуки 193, 1-(піперидин-4-іл)піролідин-2,5-діон трифлуорацетатної солі у вигляді смоли. Негайно використовували. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 229, етил-2-([2,4'-біпіперидин]-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



До розчину 2-бромопіридину (10,0 г, 63,3 ммоль) в сухому ТГФ (60 мл) повільно додали $n\text{-BuLi}$ (79,1 мл, 2,5 М в гексані, 126 ммоль) при -78°C . Після перемішування при даній температурі протягом 30 хв повільно додали трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат (13,8 г, 69,6 ммоль) в ТГФ (40 мл). Температуру реакції поступово підняли до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год. Після охолодження до 0°C реакційну суміш обережно погасили льодяною водою (50 мл). Після видалення летучих компонентів водн. фазу екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Органічні фази об'єднали і промили насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії [нормально-фазова, силікагель (100-200 меш), градієнт від 0 до 30 % етилацетату в гексані] з отриманням трет-бутил 4-гідрокси-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (11,4 г, 65 %) у вигляді жовтого масла.

^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ : 1,48 (с, 9H), 1,56 - 1,63 (м, 2H), 1,90 - 2,0 (м, 2H), 3,25 - 3,46 (м, 2H), 4,05 - 4,22 (м, 2H), 5,29 (уш. с., 1H), 7,20 - 7,25 (м, 1H), 7,32 (д, $J = 8,0$, Гц, 1H), 7,73 (дт, $J = 1,6$, 8,4 Гц, 1H), 8,53 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H).

До розчину трет-бутил 4-гідрокси-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-карбоксилату (11,4 г, 41,0 ммоль) в піридині (100 мл), додали POCl_3 (5,7 мл, 61,5 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 20 год. Після видалення піридину в вакуумі реакційну суміш погасили водн. NaOH (10 %, 30 мл) і екстрагували хлороформом (2×30 мл). Органічні фази об'єднали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії [нормально-фазова, силікагель (100-200 меш), градієнт від 0 до 30 % етилацетату в гексані] з отриманням трет-бутил-3',6'-дигідро-[2,4'-біпіридин]-1'(2'H)-карбоксилату (2,3 г, 21 %) у вигляді жовтого масла.

^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ : 1,48 (с, 9H), 2,61 - 2,70 (м, 2H), 3,60 - 3,70 (м, 2H), 4,10 - 4,19 (м, 2H), 6,58 - 6,62 (м, 1H), 7,11 - 7,19 (м, 1H), 7,36 (д, $J = 7,88$ Гц, 1H), 7,62 - 7,66 (м, 1H), 8,55 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H).

До розчину трет-бутил-3',6'-дигідро-[2,4'-біпіридин]-1'(2'H)-карбоксилату (2,3 г, 8,84 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) додали PtO_2 (200 мг, 0,88 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів в атмосфері H_2 . Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту, промили MeOH і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії [нормально-фазова, силікагель (100-200 меш), градієнт від 0 до 15 % MeOH в ДХМ, що містить 0,1 % водн. аміаку] з отриманням трет-бутил-[2,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (1,05 г, 44 %) у вигляді безбарвного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ : 1,30 - 1,40 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,60 - 1,91 (м, 8H), 2,45 - 2,55 (м, 2H), 2,58 - 2,75 (м, 4H), 3,24 - 3,31 (м, 1H), 4,14 - 4,24 (м, 2H).

До розчину трет-бутил-[2,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (1,05 г, 3,91 ммоль) в ТГФ (5 мл) додали Cbz-OSu (975 мг, 3,91 ммоль) в ТГФ (5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш погасили водою (20 мл) і водн. фазу екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Органічні фази об'єднали і промили насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії [нормально-фазова, силікагель (100-200 меш), градієнт від 0 до 20 % етилацетату в гексані] з отриманням 1-бензил-1'-(трет-бутил)-[2,4'-

біпіперидин]-1,1'-дикарбоксилату (840 мг, 53 %) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ: 1,44 (с, 9H), 1,50 - 1,63 (м, 2H), 1,68 - 1,92 (м, 4H), 1,95 - 2,14 (м, 2H), 2,55 - 2,80 (м, 2H), 2,81 - 2,95 (м, 4H), 2,98 - 3,10 (м, 1H), 3,75 - 4,24 (м, 3H), 5,11 (с, 2H), 7,34 - 7,37 (м, 5H).]

5 До розчину 1-бензил-1'-(трет-бутил)-[2,4'-біпіперидин]-1,1'-дикарбоксилату (840 мг, 2,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) повільно додали HCl в діоксані (10 мл, 4 M) при 0 °C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш погасили насиченим NaHCO₃ (20 мл) і водн. фазу екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 20 мл). Органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової
10 флеш-хроматографії [нормально-фазова, силікагель (100-200 меш), градієнт від 0 до 15 % MeOH в ДХМ, що містить 0,1 % водн. аміаку] з отриманням бензил-[2,4'-біпіперидин]-1-карбоксилату (570 мг, 90 %) у вигляді безбарвної липкої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ: 1,35 - 1,70 (м, 6H), 1,71 - 1,98 (м, 4H), 2,46 - 2,63 (м, 2H), 2,68 - 2,73 (м, 1H), 3,03 - 3,18 (м, 1H), 3,65 - 3,80 (м, 2H), 3,86 - 4,16 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 7,34 - 7,37 (м, 5H).

15 До розчину бензил-[2,4'-біпіперидин]-1-карбоксилату (520мг, 1,72 ммоль) і етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (305 мг, 1,55 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) додали Ti(OⁱPr)₄ (1,6 мл, 5,16 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 40 хв. До даної реакційної суміші додали NaBH₄ (1,1 г, 5,16 ммоль) і перемішування продовжили при цій же температурі протягом 2 год.
20 Реакційну суміш погасили водою (20 мл) і водн. фазу екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 20 мл). Органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (обернено-фазова, X BRIDGE, C-18, 19 × 50 мм, 5 мк, градієнт від 68 до 90 % ACN в воді, що містить 0,1 % NH₄OH, 214 нм, кімн. темп.: 7,45 хв для ізомеру-1 і 8,37 хв для ізомеру-2 з отриманням етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату ізомеру 1,
25 (120 мг, 15 %) і етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату ізомеру-2, (160 мг, 19 %) у вигляді безбарвних липких твердих речовин.

Ізомер-1:

PX/MS (Спосіб L): m/z 484 (M+H)⁺ (ES⁺), при 5,70 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

30 ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ: 1,10 - 1,32 (м, 6H), 1,36 - 1,95 (м, 14H), 2,00 - 2,18 (м, 2H), 2,52 - 3,05 (м, 4H), 3,20 - 3,45 (м, 4H), 3,87 - 4,18 (м, 4H), 5,11 (с, 2H), 7,30 - 7,35 (м, 5H).

Ізомер-2:

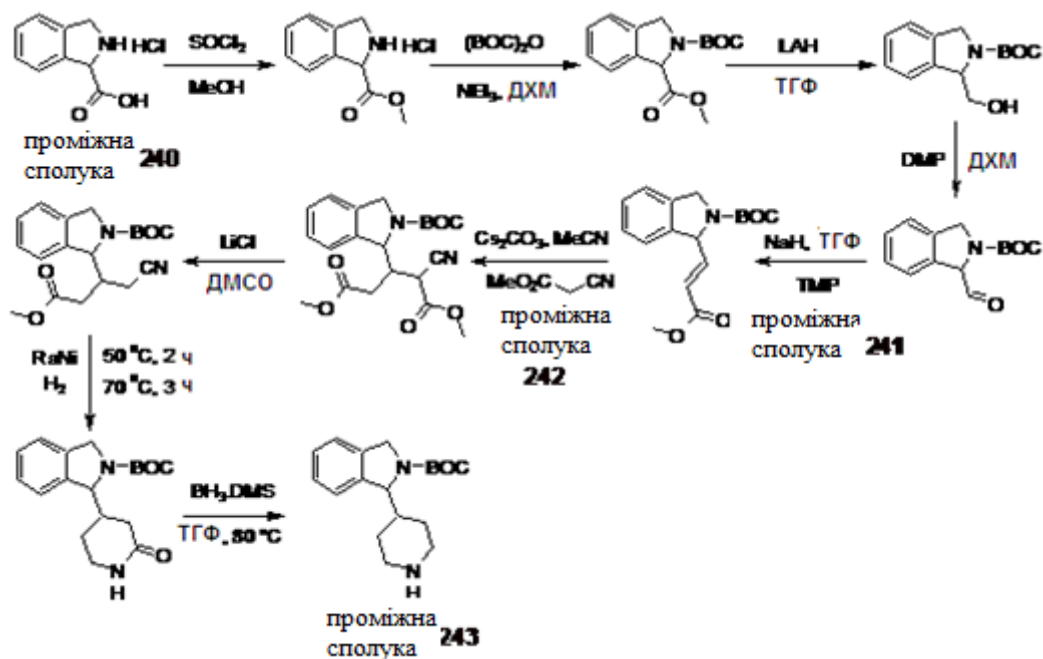
PX/MS (Спосіб L): m/z 484 (M+H)⁺ (ES⁺), при 5,81 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

35 ¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ: 1,10 - 1,32 (м, 6H), 1,35 - 1,53 (м, 5H), 1,62 - 1,80 (м, 5H), 1,81 - 1,97 (м, 4H), 2,00 - 2,18 (м, 2H), 2,52 - 3,00 (м, 4H), 3,18 - 3,52 (м, 4H), 3,88 - 4,20 (м, 4H), 5,11 (с, 2H), 7,32 - 7,37 (м, 5H).

40 До розчину суміші ізомерів етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (1,0 г, 2,06 ммоль) в MeOH (20 мл) додали 10 % Pd на вугіллі (320 мг, 50 % вологий) і реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 16 год в атмосфері H₂. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту, промили MeOH і концентрували у вакуумі, та розтерли з пентаном для отримання проміжної сполуки 229, етил-2-([2,4'-біпіперидин]-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (445 мг, 92 %) у вигляді безбарвної рідини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 243, трет-бутил-1-(піперидин-4-іл)-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-карбоксилату

45



До розчину гідрохлориду ізоіндолін-1-карбонової кислоти (5,0 г, 25,0 ммоль) в метанолі (60 мл), повільно додали SOCl_2 (2,7 мл, 37,5 ммоль) при 0 °C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Після закінчення реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розтерли з діетиловим етером з отриманням метилізоіндолін-1-карбоксилат гідрохлориду (4,9 г, 92 %) у вигляді білої твердої речовини з металічним відтінком. Залишок використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

^1H -ЯМР (400 МГц; DMCO-d_6) δ : 3,81 (с, 3H), 4,52 - 4,63 (м, 2H), 5,70 (с, 1H), 7,44 - 7,50 (м, 4H), 9,77 (уш. с., 2H).

До розчину метилізоіндолін-1-карбоксилат гідрохлориду (4,9 г, 23,0 ммоль) в ДХМ (50 мл) послідовно додали Et_3N (9,9 мл, 69,0 ммоль) і $(\text{BOC})_2\text{O}$ (8,0 мл, 34,0 ммоль) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Реакційну суміш погасили водою (20 мл). Після відділення органічної фази, водн. фазу екстрагували CH_2Cl_2 (3 \times 15 мл). Органічні фази об'єднали і промили насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії [нормально-фазова, силікагель (100-200 меш), градієнт від 10 до 30 % етилацетату в гексані] з отриманням 2-(трет-бутил)-1-метил ізоіндолін-1,2-дикарбоксилату (6,5 г, 90 %) у вигляді безбарвної рідини.

^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ : 1,52 (с, 9H), 3,75 (с, 3H), 4,65 - 4,85 (м, 2H), 5,45 (с, 1H), 7,25 - 7,43 (м, 4H).

До розчину 2-(трет-бутил)-1-метил ізоіндолін-1,2-дикарбоксилату (6,5 г, 23,0 ммоль) в ТГФ (60 мл) повільно додали ЛАН (2М, 11,5 мл, 23,0 ммоль) при 0 °C і перемішували протягом 30 хв. По закінченню реакційну суміш погасили насич. водн. Na_2SO_4 (20 мл). Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту і промили етилацетатом (100 мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з отриманням трет-бутил-1-(гідроксиметил)ізоіндолін-2-карбоксилату (5,2 г, 91 %) у вигляді білої твердої речовини з металічним відтінком. Сирий залишок використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ : 1,52 (с, 9H), 3,70 - 3,78 (м, 1H), 3,98 - 4,03 (м, 1H), 4,60 - 4,69 (м, 1H), 4,70 - 4,85 (м, 2H), 5,22 (уш. с., 1H), 7,25 - 7,40 (м, 4H).

До розчину трет-бутил-1-(гідроксиметил)ізоіндолін-2-карбоксилату (5,2 г, 20,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) порціями додали періодинан Десса-Мартіна (27 г, 62,0 ммоль) при 0 °C і перемішували при кімнатній температурі протягом 48 год. По закінченню реакційну суміш відфільтрували через шар целіту і промили діетиловим етером (3 \times 20 мл). Фільтрат промили насич. водн. розчином NaHCO_3 , насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з отриманням трет-бутил-1-формілізоіндолін-2-карбоксилату (4,5 г, 88 %) у вигляді коричневої рідини. Сирий залишок використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ: 1,48 (с, 9H), 4,65 - 4,90 (м, 2H), 5,29 - 5,35 (с, 1H), 7,25 - 7,35 (м, 4H), 9,51 (с, 1H).

До розчину NaH (874 мг, 18,2 ммоль) в ТГФ додали триметилфосфоноацетат (3,3 мл, 18,2 ммоль) при -78 °С. Після перемішування протягом 1 год при -78 °С повільно додали трет-бутил-1-формілізоіндолін-2-карбоксилат (4,5 г, 18,2 ммоль) і реакційну суміш залишили при 0 °С. По закінченню реакційну суміш погасили насич. водн. розчином NH₄Cl (10 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі з отриманням трет-бутил(Е)-1-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (5,2 г, 92 %) у вигляді коричневої рідини. Залишок використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

МС (ESI +ve): 304

До розчину трет-бутил(Е)-1-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (5,2 г, 17,2 ммоль) в MeCN (20 мл) порціями додали Cs₂CO₃ (11,1 г, 34,4 ммоль) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 20 хв повільно додали метилціаноацетат (3,0 мл, 34,4 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 16 год. По закінченню реакційну суміш відфільтрували через шар целіту і добре промили гексаном (3 × 20 мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням диметил-3-(2-(трет-бутоксикарбоніл)ізоіндолін-1-іл)-2-ціанопентандіоату (5,5 г, сирого) у вигляді липкої твердої речовини. Сирий залишок використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

МС (ESI +ve): 403

До розчину диметил-3-(2-(трет-бутоксикарбоніл)ізоіндолін-1-іл)-2-ціанопентандіоату (1,6 г, сирого) в DMSO (15 мл), додали LiCl (500 мг, 11,7 ммоль) з наступним додаванням води (0,1 мл, кат.), і перемішували реакційну суміш при 135 °С протягом 16 год. По закінченню реакційну суміш погасили водою (20 мл) і водн. фазу екстрагували діетиловим етером (3 × 20 мл). Органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі з отриманням трет-бутил1-(1-ціано-4-метокси-4-оксобутан-2-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (1,5 г, сирого) у вигляді коричневої напівтвердої речовини. Сирий залишок використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

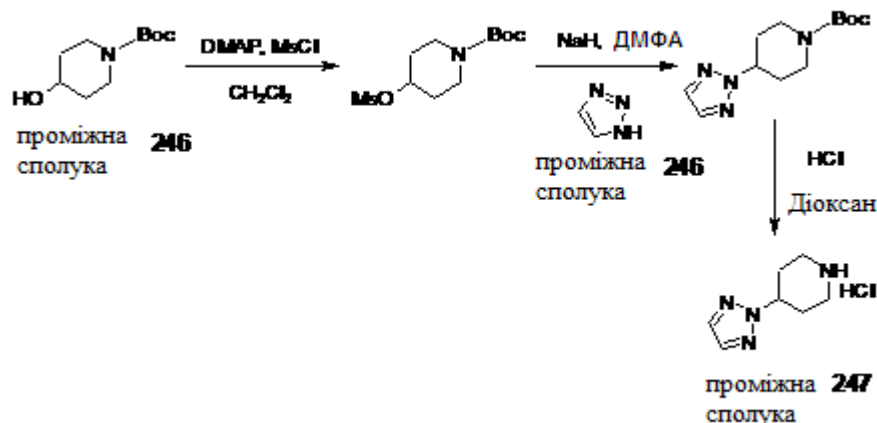
МС (ESI +ve): 345

До розчину трет-бутил1-(1-ціано-4-метокси-4-оксобутан-2-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (300 мг, 0,8 ммоль) в MeOH (30 мл) додали нікель Ренея (0,30 г, вологий) і нагрівали реакційну суміш до 50 °С протягом 2 год в атмосфері H₂ при тиску 50 фунт на кв. дюйм. Після чого температуру реакції підвищили до 70 °С і перемішували протягом 3 год. По закінченню реакційну суміш відфільтрували через шар целіту, промили MeOH (25 мл) і концентрували у вакуумі. Залишок розтерли з діетиловим етером (30 мл) з отриманням трет-бутил-1-(2-оксопіперидин-4-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (0,21 г, 76 %) у вигляді коричневої твердої речовини.

МС (ESI +ve): 317

До розчину трет-бутил-1-(2-оксопіперидин-4-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (210 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (5 мл) повільно додали BN₃-DMS (0,5 мл, 6,60 ммоль) при 0 °С і реакційну суміш перемішували при 78 °С протягом 8 год. Після охолодження при 0 °С реакційну масу погасили метанолом (0,5 мл) з наступним гашенням водою (1 мл). До сирої реакційної маси додали 5 % MeOH/ ДХМ (30 мл) і відфільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розтерли з діетиловим етером (20 мл) з отриманням трет-бутил 1-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату, проміжної сполуки 243 (200 мг, 99 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 247, 4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піперидину



трет-Бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (0,500 г, 2,4 ммоль) розчинили в CH_2Cl_2 , після чого додали DMAP (0,302 г, 2,4 ммоль) і по краплям метансульфонілхлорид (0,284 г, 2,48 ммоль) при 0 °С. Отриману реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 6 год, після чого розділили між H_2O (70 мл) і CH_2Cl_2 (70 мл), водну фазу додатково екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 70 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинник видалили у вакуумі з отриманням сирого трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилату (0,520 г, 75,0 %) у вигляді білої твердої речовини, яку безпосередньо використовували без додаткової очистки.

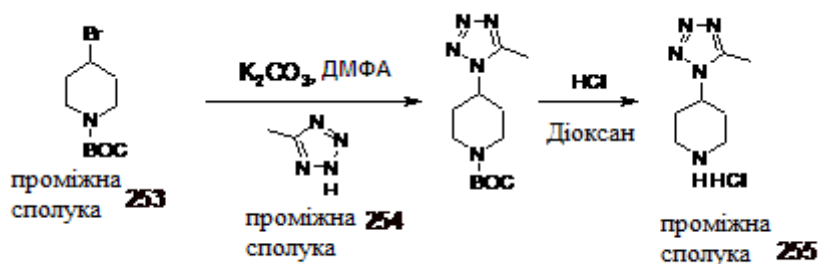
^1H -ЯМР (400 МГц; DMSO) δ : 1,23 (д, $J = 9,38$ Гц, 2H) 1,54 - 1,69 (м, 4H) 1,86 - 1,96 (м, 2H) 2,35 (с, 1H) 2,85 - 3,00 (м, 2H) 3,18 (д, $J = 5,42$ Гц, 5H) 3,54 - 3,67 (м, 4H) 4,83 (с, 1H).

1H-1,2,3-Триазол (0,098 г, 1,4 ммоль) розчинили в ДМФА (5 мл) додали NaNH (0,037 г, 1,5 ммоль) і перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Додали трет-бутил-4-((метилсульфоніл)окси)піперидин-1-карбоксилат (0,400 г, 1,4 ммоль) і перемішували при 150 °С протягом 1 год. Реакційну суміш розділили між H_2O (50 мл) і EtOAc (50 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинник видалили у вакуумі з отриманням сирого трет-бутил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл) піперидин-1-карбоксилату (0,350 г, 97,0 %) у вигляді безбарвної смоли, яку безпосередньо використовували без додаткової очистки.

PX/МС (Спосіб F): m/z 253 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), при 1,95 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

трет-Бутил-4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,500 г, 1,9 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (10 мл) з наступним додаванням по краплям HCl в 1,4-діоксані (5 мл, 4M). Отриману реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год, розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили шляхом розтирання з діетиловим етером (3 × 10 мл) з отриманням 4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піперидин гідрохлориду, проміжної сполуки 247, (0,290 г, 96,3 %) у вигляді світлої білої твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 255, 4-(5-метил-1H-тетразол-1-іл)піперидин гідрохлориду



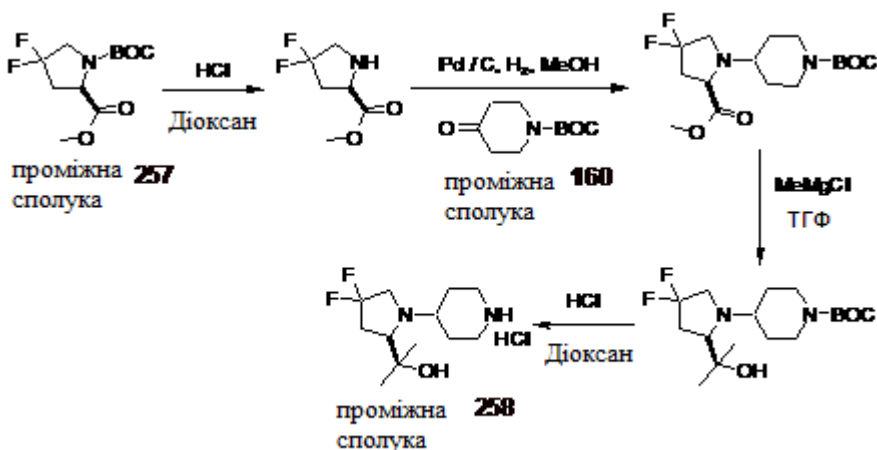
5-Метил-2H-тетразол (0,500 г, 5,9 ммоль) і трет-бутил-4-бромопіперидин-1-карбоксилат (1,29 г, 4,8 ммоль) розчинили в ДМФА. Додали K_2CO_3 (1,64 г, 11,8 ммоль), отриману реакційну

суміш перемішували при 100 °С протягом 6 год, після чого розділили між H₂O (100 мл) і етилацетатом (150 мл). Водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (2 × 100 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою combi-flash колонкової хроматографії (нормально-фазова, нейтральний силікагель, 60-120 меш, від 10 до 20 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-4-(5-метил-1H-тетразол-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,280 г, 34,6 %) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,43 (с, 9H), 1,73 - 1,88 (м, 2H), 2,01 (уш. с., 2H), 2,68 - 2,75 (м, 3H), 2,88 - 2,91 (м, 2H), 4,03 - 4,10 (м, 2H), 4,60 - 4,70 (м, 1H).

трет-Бутил-4-(5-метил-1H-тетразол-1-іл) піперидин-1-карбоксилат (0,280 г, 1,04 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (10 мл) з наступним додаванням по краплям HCl в 1,4-діоксані (5 мл, 4M). Отриману реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год, розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили шляхом розтирання з діетиловим етером (3 × 10 мл) з отриманням 4-(5-метил-1H-тетразол-1-іл)піперидин гідрохлориду, проміжної сполуки 255 (0,170 г, 97,6 %) у вигляді білої твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 258, що приводить до (R)-2-(4,4-дифлуоро-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-іл)пропан-2-олу гідро хлориду



До розчину 1-(трет-бутил) 2-метил (R)-4,4-дифлуоропіролідін-1,2-дикарбоксилату (500 мг, 1,89 ммоль) в діоксані (15 мл) повільно додали HCl в діоксані (4 M, 15 мл) при 0 °С і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розтерли з гексаном (10 мл). Даний залишок підружили водн. насич. NaHCO₃ (10 мл) і концентрували. До сирової реакційної маси додали CDM (30 мл) і відфільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням метил (R)-4,4-дифлуоропіролідін-2-карбоксилату (2, 320 мг, 84 %) у вигляді коричневої рідини. Даний сирий залишок використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,40 - 1,51 (м, 1H), 2,58 - 2,84 (м, 3H), 3,52 - 3,62 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,40 - 4,52 (м, 1H).

До розчину метил-(R)-4,4-дифлуоропіролідін-2-карбоксилату (200 мг, 1,21 ммоль) і трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (240 мг, 1,21 ммоль) в метанолі (20 мл) додали 10 % паладію на вугіллі (300 мг, 50 % вологий) і реакційну суміш перемішували в атмосфері H₂ (1 атм) при кімнатній температурі протягом 24 год. По закінченню реакційну суміш відфільтрували через шар целіту, добре промили метанолом і концентрували у вакуумі з отриманням трет-бутил-(R)-4-(4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (400 мг, 95 %) у вигляді безбарвної рідини.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,32 - 1,45 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,61 - 1,80 (м, 4H), 2,39 - 2,49 (м, 1H), 2,50 - 2,83 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,35 - 3,49 (м, 2H), 3,61 - 3,82 (м, 3H), 3,94 - 4,05 (м, 1H).

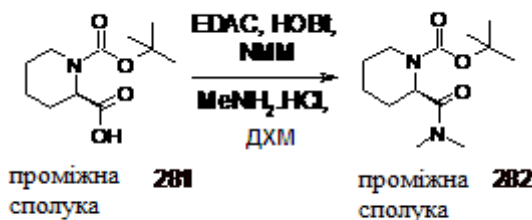
До розчину трет-бутил (R)-4-(4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (375 мг, 1,07 ммоль) в ТГФ (10 мл) повільно додали MeMgBr (3M, 1,07 мл, 3,21 ммоль) при 0 °С і перемішували протягом 4 год при кімнатній температурі. По закінченню реакційну суміш погасили насич. водн. розчином NH₄Cl (10 мл) і водну фазу екстрагували етилацетатом (3 × 10 мл). Органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Сирий залишок очистили за допомогою колонкової флеш-

хроматографії [нормально-фазова, силікагель (100-200 меш), градієнт від 10 до 30 % етилацетату в гексані] з отриманням трет-бутил (R)-4-(4,4-дифлуоро-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (240мг, 64 %) у вигляді безбарвної рідини.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,11 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,21 - 1,40 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,61 - 1,80 (м, 2H), 2,15 - 2,30 (м, 3H), 2,50 - 2,83 (м, 3H), 3,02 - 3,23 (м, 2H), 4,09 - 4,30 (м, 2H). О-Н не спостерігалася.

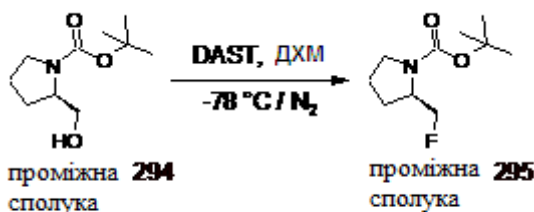
До розчину (R)-4-(4,4-дифлуоро-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (240 мг, 0,69 ммоль) в діоксані (10 мл) повільно додали HCl в діоксані (4 М, 10 мл) при 0 °C і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок розтерли з гексаном (10 мл). До сирій реакційної маси додали CH₂Cl₂ (30 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням (R)-2-(4,4-дифлуоро-1-(піперидин-4-іл)піролідин-2-іл)пропан-2-ол гідрохлориду, проміжної сполуки 258 (150 мг, 87 %) у вигляді коричневої рідини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод отримання проміжної сполуки 282, трет-бутил-(2R)-2-(диметилкарбамоїл)піперидин-1-карбоксилату



(R)-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-2-карбонову кислоту (0,500 г, 2,18 ммоль) розчинили в безводному ДХМ (8 мл) і охолодили реакційну суміш до 0 °C в атмосфері азоту. Додали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіімід HCl (0,628 г, 3,275 ммоль), гідроксибензотриазол (0,334 г, 2,183 ммоль), N-метилморфолін (1,104 г, 10,915 ммоль) і диметиламіну гідрохлорид (0,356 г, 4,36 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімн. темп. в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш розбавили ДХМ (20 мл) і промили насич. NaHCO₃ (водн.) (20 мл) і насич. NaCl (водн.) (20 мл). Органічну фазу пропустили через картридж фазного сепаратора Biotage і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г 40-63 мкм, 60Å, 25 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH в ДХМ]) з отриманням трет-бутил-(2R)-2-(диметилкарбамоїл)піперидин-1-карбоксилату, проміжної сполуки 282, (0,241 г, 43 %) у вигляді масла бурштинового кольору. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 295, трет-бутил-(2R)-2-(флуорометил)піролідин-1-карбоксилату



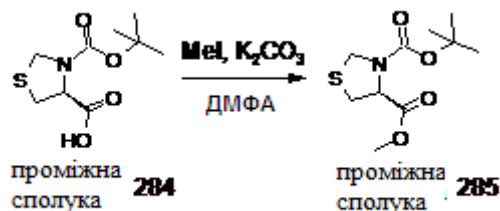
35

(2R)-(+)-1-Вос-2-піролідинметанол (0,300 г, 1,49 ммоль) розчинили в ДХМ (8 мл) і охолодили до -78 °C в атмосфері азоту. До реакційної суміші додали по краплям N,N-трифлуорид диетиламіносурфору (0,360 г 2,24 ммоль), реакційну суміш перемішували при -78 °C в атмосфері азоту протягом 4 год, після чого нагріли до кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш погасили шляхом додавання насич. NaHCO₃ (водн.) (20 мл) і екстрагували ДХМ (2 × 15 мл), органічні фази об'єднали і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора

Biotage, і видалили розчинники у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г 40-63 мкм, 60Å, 12 мл за хв, градієнт від 0 до 4 % MeOH/ДХМ]) з отриманням трет-бутил(2R)-2-(флуорометил)піролідін-1-карбоксилату, проміжної сполуки 295, (0,104 г, 34 %), у вигляді масла бурштинового кольору.

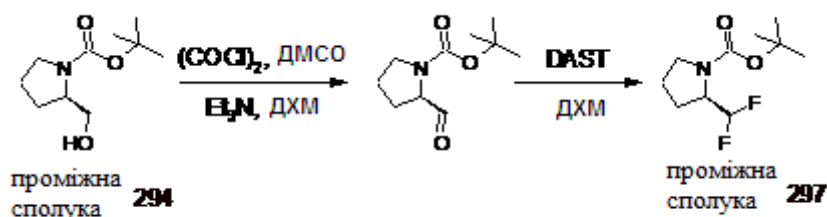
Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 285, метил-(4S)-1,3-тіазолідин-4-карбоксилат гідрохлориду



(S)-3-Вос-тіазолідин-4-карбонову кислоту (1,00 г, 4,29 ммоль) розчинили в безводному ДМФА (4 мл), додали калію карбонат (2,372 г, 17,16 ммоль) і йодометан (0,730 г, 5,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. в атмосфері азоту протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок розчинили в EtOAc (40 мл) і промили водою (3 × 20 мл) і насич. NaCl (водн.) (20 мл), сушили (MgSO₄). Розчинники видаляли у вакуумі з отриманням 3-трет-бутил-4-метил-(4S)-1,3-тіазолідин-3,4-дикарбоксилату, проміжної сполуки 285, (0,812 г, 77 %) у вигляді блідо-жовтого масла. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Метод одержання проміжної сполуки 297, трет-бутил(2R)-2-(дифлуорометил)піролідін-1-карбоксилату



ДМСО (0,698 г, 8,94 ммоль) по краплям додавали до розчину оксалілхлориду (0,566 г, 2,93 ммоль) в безводному ДХМ (12 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при -78 °С в атмосфері азоту протягом 15 хв, після чого по краплям додавали розчин (2R)-(+)-1-Вос-2-піролідінметанолу (0,600 г, 2,98 ммоль) в безводному ДХМ (4 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С в атмосфері азоту протягом 15 хв, після чого Et₃N (1,06 г, 11,92 ммоль) додали і реакційну суміш перемішували при 0 °С в атмосфері азоту протягом 1 год. Реакційну суміш погасили насич. NaHCO₃ (водн.) (20 мл) і екстрагували ДХМ (2 × 20 мл), органічні фази об'єднали і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора Biotage і видалили розчинники у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г 40-63 мкм, 60Å, 12 мл за хв, градієнт 0 до 4 % MeOH/ДХМ]) з отриманням трет-бутил(2R)-2-формілпіролідін-1-карбоксилату (0,435 г, 73 %).

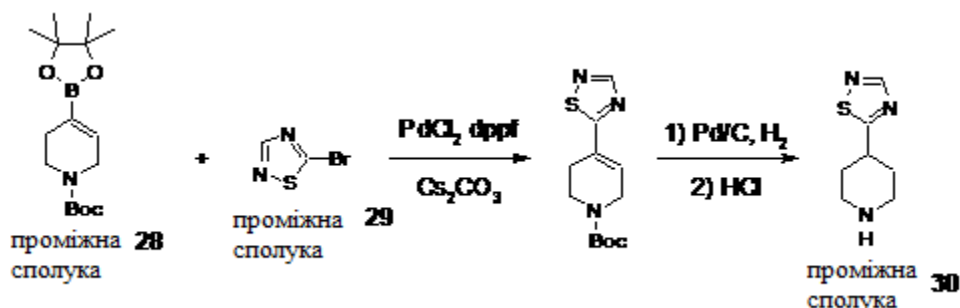
трет-бутил(2R)-2-формілпіролідін-1-карбоксилат (0,435 г, 2,19 ммоль) розчинили в безводному ДХМ (8 мл) і охолодили до -78 °С в атмосфері азоту. До суміші додали по краплям трифлуорид N,N-диетиламіносульфуру (0,528 г, 3,28 ммоль), реакційну суміш перемішували при -78 °С в атмосфері азоту протягом 3 год і після чого нагріли до кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш погасили шляхом додавання насич. NaHCO₃ (водн.) (20 мл) і екстрагували ДХМ (2 × 15 мл), органічні фази об'єднали і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора Biotage, і видалили розчинники у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г 40-63 мкм, 60Å, 12 мл за хв, градієнт від 0 до 4 % MeOH/ДХМ]) з отриманням трет-бутил(2R)-2-

(дифлуорометил)піролідин-1-карбоксилату, проміжної сполуки 297, (0,217 г, 45 %) у вигляді масла бурштинового кольору. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Загальні методи синтезу проміжних сполук:

Шлях 1

- 5 Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом реакції Сузукі, гідрування і Зняття Вос-захисту, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 30, 5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-тіадіазолу



10

2-5-Бромо-1,2,4-тіадіазол (108 мг, 0,65 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксиролан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (200 мг, 0,65 ммоль) і Cs_2CO_3 (632 мг, 1,94 ммоль) розчинили в суміші діоксан:вода (10:2 мл). Реакційну суміш дегазували протягом 30 хв з наступним додаванням PdCl_2dppf (24 мг, 0,03 ммоль), після чого перемішували протягом 16 год при 90 °C. Реакційну суміш розділили між H_2O (80 мл) і EtOAc (50 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na_2SO_4), Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, силікагель, розмір в меш: 60-120, від 16 до 20 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-4-(1,2,4-тіадіазол-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилату (158 мг, 92,0 %) у вигляді білої твердої речовини з металічним відтінком.

15

20

РХ/МС (Спосіб F):m/z 212 ($\text{M}+\text{H}$)-56⁺ (ES^+), при 2,37 хв, активна в ультрафіолетовому світлі трет-Бутил-4-(1,2,4-тіадіазол-5-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (200 мг, 0,74 ммоль) розчинили в MeOH (15 мл) і прибавили 10 % Pd/C (20 мг). Реакційну суміш продули H_2 і перемішували при 25 °C протягом 8 год під тиском H_2 . Реакційну суміш відфільтрували через целіт, залишок промили MeOH і розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, силікагель, розмір в меш: 60-120, від 20 до 24 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-4-(1,2,4-тіадіазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату (150 мг, 74,6 %) у вигляді темно-зеленої смоли.

25

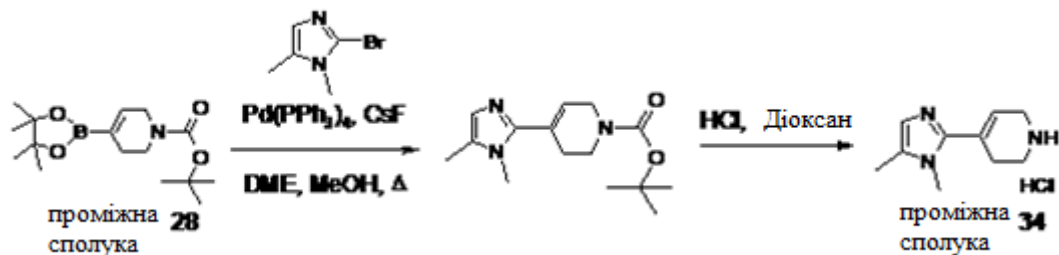
30

РХ/МС (Спосіб F):m/z 214 ($\text{M}+\text{H}$)-58⁺ (ES^+), при 2,14 хв, активна в ультрафіолетовому світлі трет-Бутил-4-(1,2,4-тіадіазол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,56 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (5 мл), по краплям додавали HCl в діоксані (10 мл, 3,0M р-н) і реакційну суміш перемішували при 30 °C протягом 16 год. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили шляхом розтирання з діетиловим етером (3 × 3 мл) з отриманням проміжної сполуки 30, 5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-тіадіазолу (102 мг, 89,5 %) у вигляді темно-зеленої смоли. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

35

Шлях 2

Метод одержання проміжної сполуки 34, 4-(1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридина



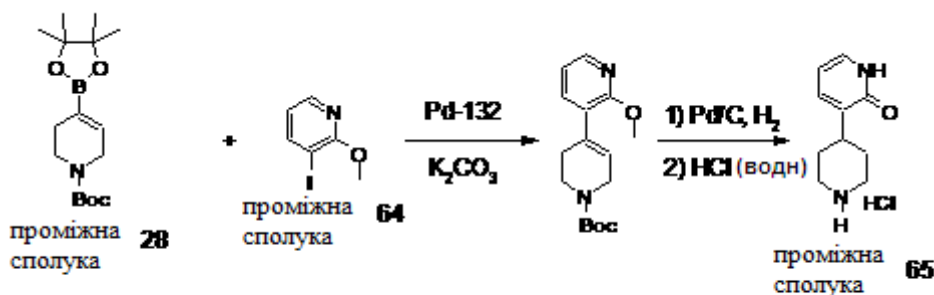
40

трет-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксириролан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилат (2,0 г, 6,55 ммоль), 2-бromo-1,5-диметил-1Н-імідазол (1,13 г, 6,45 ммоль) і CsF (2,9 г, 1,85 ммоль) розчинили в суміші DME: MeOH (2:1, 30 мл). Реакційну суміш дегазували протягом 5 хв, після чого додали Pd(PPh₃)₄ (73 мг, 0,064 ммоль) і отриману реакційну суміш перемішували протягом 5 год при 100 °С. Реакційну суміш розділили між H₂O (100 мл) і EtOAc (100 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 100 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄) і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, силікагель, розмір в меш: 60-120, від 13 до 17 % етилацетату в гексані) з отриманням трет-бутил 4-(1,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл)-3,6-

дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (1 г, 55 %) у вигляді жовтої смоли.
РХ/МС (Спосіб F): m/z 278 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,70 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
трет-Бутил-4-(1,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилат (1,0 г, 3,61 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (20 мл) з наступним додаванням по краплям HCl в 1,4-діоксані (20 мл, 3М р-н). Отриману реакційну суміш перемішували при 30 °С протягом 16 год, розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили шляхом розтирання з діетиловим етером (3 × 5 мл) з отриманням проміжної сполуки 34, 4-(1,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин гідрохлориду (0,5 г, 65 %) у вигляді білої твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 3

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом реакції Сузукі, гідрування і зняття Вос-захисту, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 65, 3-(піперидин-4-іл)піридин-2(1Н)-он гідрохлориду



трет-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксириролан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилат (2,5 г, 10,0 ммоль), 3-йодо-2-метоксипіридин (8,21 г, 26,0 ммоль) і K₂CO₃ (4,3 г, 31,8 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (5 мл). Реакційну суміш дегазували, використовуючи N₂ протягом 15 хв; додали Pd-132 (0,376 г, 0,53 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 80 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розбавили водою (50 мл), екстрагували EtOAc (2 × 100 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), розчинник видалили у вакуумі і сирий продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, силікагель 60-120 меш, від 0 до 20 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-2-метокси-3',6'-дигідро-[3,4'-біпіридин]-1'(2'Н)-карбоксилату (2,0 г, 69,0 %) у вигляді білої твердої речовини з металічним відтінком.

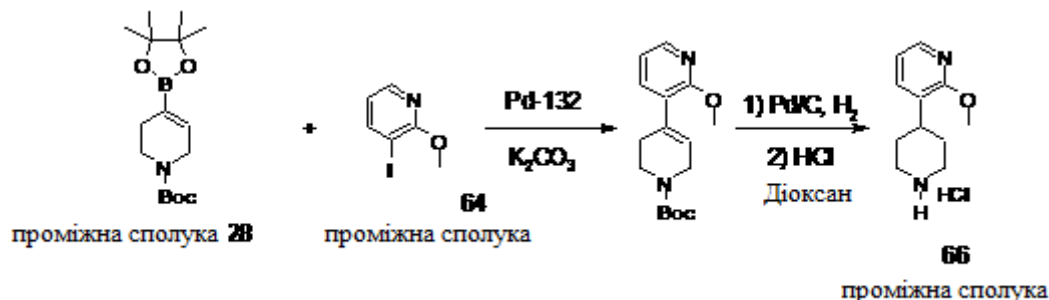
РХ/МС (Спосіб F): m/z 291 (M+H)⁺ (ES⁺), при 2,39 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
трет-Бутил 2-метокси-3',6'-дигідро-[3,4'-біпіридин]-1'(2'Н)-карбоксилат (1,89 г, 6,51 ммоль) розчинили в MeOH (10 мл) і додали 10 % Pd/C (0,2 г). Реакційну суміш продули H₂ і перемішували при кімн. темп. протягом 12 год в атмосфері H₂. Реакційну суміш відфільтрували через целіт і розчинники видаляли у вакуумі з отриманням трет-бутил 4-(2-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,91 г, 47,9 %) у вигляді безбарвної смоли.

РХ/МС (Спосіб F): m/z 293 (M+H)⁺ (ES⁺), при 2,50 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
трет-Бутил 4-(2-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,200 г, 0,6 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (4,0 мл) і воді (2,0 мл) і додали конц. HCl, реакційну суміш перемішували протягом 10 год при 100 °С. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок розтерли з ацетоном (3 × 10 мл) з отриманням проміжної сполуки 65, 3-(піперидин-4-іл)піридин-2(1Н)-он гідрохлориду (0,100 г, 82,6 %) у вигляді коричневої твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 4

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом реакції Сузукі, гідрування і зняття Вос-захисту, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 66, 2-метокси-3-(піперидин-4-іл)піридин гідрохлориду

5



трет-Бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксирилан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат (2,5 г, 10,0 ммоль), 3-йод-2-метоксипіридин (8,21 г, 26,0 ммоль) і K_2CO_3 (4,3 г, 31,8 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (10 мл) і воді (5 мл). Реакційну суміш дегазували, використовуючи N_2 протягом 15 хв; додали Pd-132 (0,376 г, 0,53 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавили водою (50 мл), екстрагували EtOAc (2 × 100 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na_2SO_4), розчинник видалили у вакуумі і сирий продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, силікагель 60-120 меш, від 0 до 20 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-2-метокси-3',6'-дигідро-[3,4'-біпіридин]-1'(2'H)-карбоксилату (2,0 г, 69,0 %) у вигляді білої твердої речовини з металічним відтінком.

PX/MS (Спосіб F): m/z 291 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), при 2,39 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

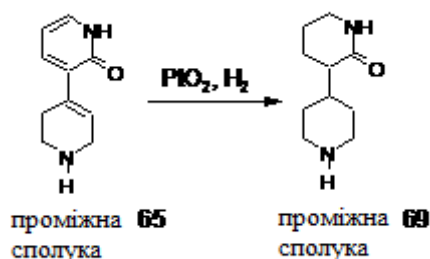
трет-Бутил 2-метокси-3',6'-дигідро-[3,4'-біпіридин]-1'(2'H)-карбоксилат (1,89 г, 6,51 ммоль) розчинили в MeOH (10 мл) і додали 10 % Pd/C (0,2 г). Реакційну суміш продули H_2 і перемішували при кімн. темп. протягом 12 год в атмосфері H_2 . Реакційну суміш відфільтрували через целіт і розчинники видаляли у вакуумі з отриманням трет-бутил 4-(2-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,91 г, 47,9 %) у вигляді безбарвної смоли.

PX/MS (Спосіб F): m/z 293 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), при 2,50 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

трет-Бутил 4-(2-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,8 г, 2,7 ммоль) перемішували в HCl в 1,4-діоксані (4,0 мл, 4,0M р-н.) протягом 10 год при кімн. темп. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок розтерли в ацетоні (3 × 10 мл) з отриманням проміжної сполуки 66, 2-метокси-3-(піперидин-4-іл)піридин гідрохлориду (0,135 г, 25,7 %) у вигляді білої твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 5

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом гідрування, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 69, 3,4'-біпіперидин-2-ону

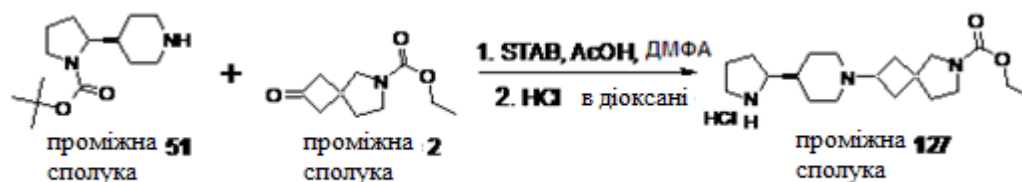


3-(Піперидин-4-іл)-1,6-дигідропіридин-2-ол (0,5 г, 2,8 ммоль) розчинили в MeOH (10 мл) і додали PtO_2 (0,2 г). Реакційну суміш продули H_2 і перемішували при кімн. темп. протягом 12 год в атмосфері H_2 . Реакційну суміш відфільтрували через целіт і розчинники видаляли у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 69, 3,4'-біпіперидин-2-ону (0,4 г, 78,3 %) у вигляді коричневої смоли. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 6

Типовий метод одержання піролідинів реалізується шляхом відновлювального амінування і зняття Вос-захисту, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 127, суміші діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

5



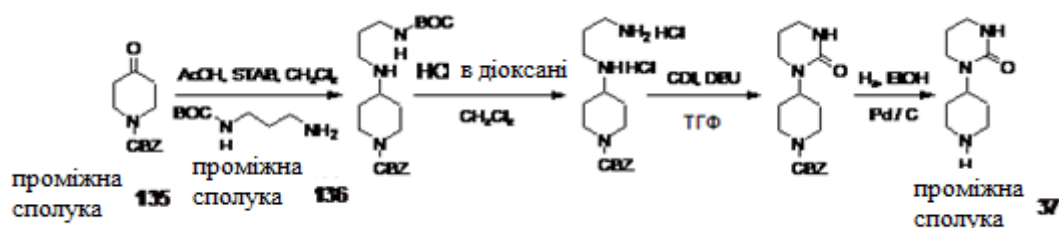
(S)-трет-Бутил 2-(піперидин-4-іл)піролідин-1-карбоксилат (1,24 г, 6,29 ммоль) і етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (1,60 г, 6,29 ммоль) розчинили в ДМФА (15 мл) при кімн. темп. і додали оцтову кислоту (0,54 мл, 9,44 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 3 год. Після чого додали STAB (2,67 г, 12,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімн. темп. протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 340 г, 40-63 мкм, 60 Å, 80 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % 7N NH₃ в MeOH в ДХМ]) з отриманням нероздільної суміші ізомерів етил-2-{4-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (2,46 г, 90 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

PX/MC (Спосіб D): m/z 436 (M+H)⁺ (ES⁺), при 2,36 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,6 г, 1,4 ммоль) розчинили в 1,4-діоксані (10 мл) і обробили, додаючи по краплям HCl в 1,4-діоксані (4M, 15 мл, 60 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 16 год, розчинники видалили і залишок очистили шляхом розтирання з діетиловим етером (3 × 10 мл) з отриманням суміші діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, проміжної сполуки 127 у вигляді твердої речовини (0,45 г, 97 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 7

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування, зняття Вос-захисту, утворенням сечовини і гідрування, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 137, 1-(піперидин-4-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-ону



Бензил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (0,932 г, 4,00 ммоль) і трет-бутил-(3-амінопропіл)карбамат (0,766 г, 4,4 ммоль) змішали в CH₂Cl₂ (20 мл) при кімн. темп., додали AcOH (0,68 мл, 12,0 ммоль) і перемішували протягом 3 год. Додали STAB (2,59 г, 12,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш погасили шляхом додавання NaHCO₃ (насич. водн.) (40 мл), екстрагували CH₂Cl₂ (4 × 45 мл) і об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду, після чого сушили над MgSO₄ і фільтрували. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å, 50 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH в ДХМ]) з отриманням бензил-4-{3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл}амінопіперидин-1-карбоксилату (1,54 г, 98 %) у вигляді безбарвного масла.

PX/MC (Спосіб B): m/z 392 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,73 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

Бензил-4-((3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл)аміно)піперидин-1-карбоксилат (1,54 г, 3,92 ммоль) розчинили в CH_2Cl_2 (19,5 мл), додали 4 М хлороводень в діоксані (4,90 мл, 19,6 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі, залишок промили CH_2Cl_2 (2 × 20 мл) і сушили з отриманням сирого бензил-4-[(3-амінопропіл)аміно]піперидин-1-карбоксилат дигідрохлориду (1,41 г, 99 %) у вигляді білої твердої речовини з металічним відтінком.

PX/МС (Спосіб В): m/z 292 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), при 1,46 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

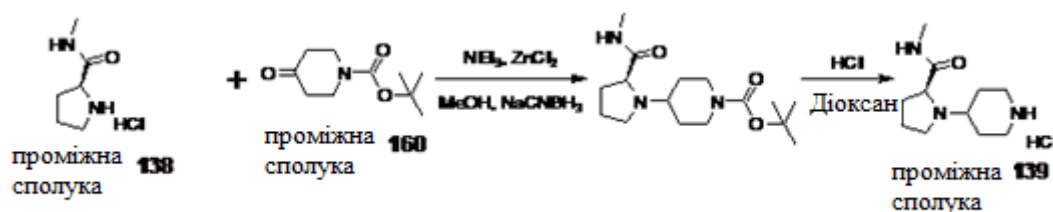
Сирий бензил-4-[(3-амінопропіл)аміно]піперидин-1-карбоксилат дигідрохлорид (1,41 г, 3,88 ммоль), CDI (0,778 г, 4,80 ммоль) і піридин (0,24 мл, 12,0 ммоль) розчинили в ТГФ (39 мл), суміш нагріли до кипіння, і витримали протягом 18 год. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії [картридж Biotage SNAP KP-sil 50 г, 40-63 мкм, 60 Å, 50 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH в ДХМ] з отриманням бензил-4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-карбоксилату (0,82 г, 65 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

PX/МС (Спосіб В): m/z 318 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), при 2,62 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

Бензил-4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,82 г, 2,59 ммоль) розчинили в EtOH (100 мл) і пропустили через 10 % Pd/C картридж, використовуючи реактор H-Cube при 50 °C, 40 Бар H_2 при 1 мл/хв. Елюйований розчин концентрували у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 137, 1-(піперидин-4-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-ону (0,470 г, 99 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 8

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування і зняття Вос-захисту, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 139, (2S)-N-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-карбоксаміду



(S)-N-метилпіролідін-2-карбоксамід (0,5 г, 3,8 ммоль), NEt_3 (1,5 мл, 11,0 ммоль), трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (0,38 г, 3,9 ммоль) і ZnCl_2 (0,15 г, 4,5 ммоль) розчинили в MeOH (15 мл) в атмосфері азоту і перемішували протягом 1 год при 50-60 °C. Додали по порціям NaCNBH_3 (0,16 г, 0,67 ммоль) при 0-10 °C і перемішували суміш протягом 3 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш розділили між EtOAc (2 × 100 мл) і водою (50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували, розчинник видалили в вакуумі, і сирий продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, силікагель, 0 до 20 % EtOAc в гексані) з отриманням трет-бутил-(S)-4-(2-(метилкарбамоіл)піролідін-1-іл) піперидин-1-карбоксилату (0,3 г, 25,0 %) у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

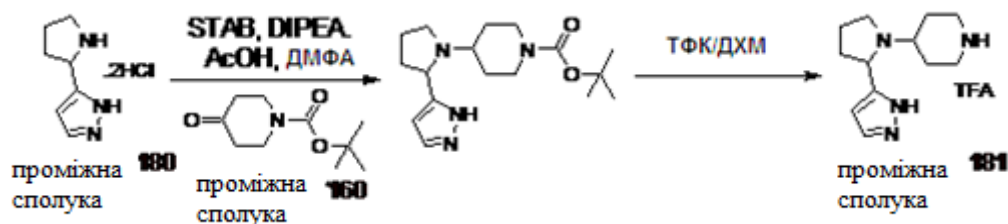
ТШХ спостереження: Значення RF: 0,5 (EA: Гекс, 5: 5).

PX/МС (Спосіб G): m/z 312 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+), при 1,61 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

трет-Бутил (S)-4-(2-(метилкарбамоіл)піролідін-1-іл) піперидин-1-карбоксилат (0,3 г, 0,96 ммоль) перемішували в розчині HCl в 1,4-діоксані (5,00 мл) протягом 10 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і затерли в ацетоні (3 × 10 мл) з отриманням проміжної сполуки 139, (S)-N-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-карбоксамід дигідрохлориду (0,135 г, 67,16 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 9

Загальний метод одержання піперидинів, що містять N-заміщений циклічний амін в 4-положенні, реалізується шляхом відновлювального алкілювання і зняття захисту, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 181, 4-[2-(1H-піразол-5-іл)піролідін-1-іл]піперидин трифлуорацетатної солі



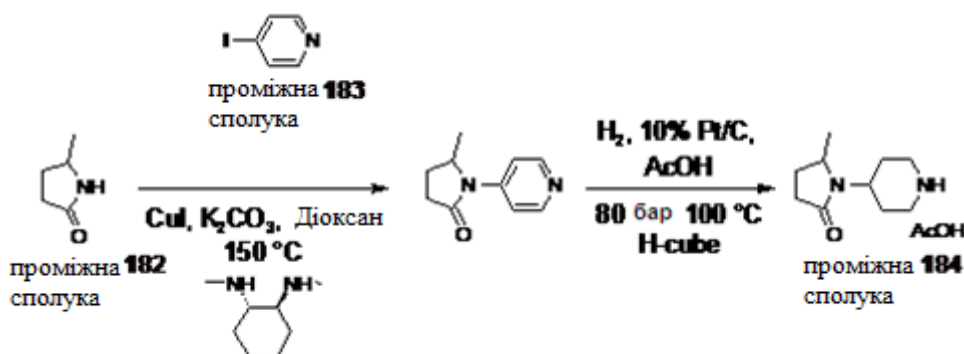
5-(Піролідин-2-іл)-1Н-піразол-1-іл дигідрохлорид (0,105 г, 0,50 ммоль) розчинили в ДМФА (5 мл). До розчину в указаному порядку додали DIPEA (0,435 мл, 2,5 ммоль), AcOH (0,043 мл, 0,75 ммоль), трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат (0,100 г, 0,50 ммоль) і STAB (0,318 г, 1,50 ммоль). Суміш перемішували при кімн. темп. протягом 2 днів, після чого концентрували для видалення ДМФА. Залишок розділили між насич. водним NaHCO₃ і ДХМ (x2), і органічну фазу пропустили через фазний сепаратор, та концентрували з отриманням сирого трет-бутил-4-[2-(1Н-піразол-5-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,271 г, >100 %) у вигляді масла.

PX/MS (Спосіб С): m/z 321 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,18 хв, активна в ультрафіолетовому світлі.

Розчин сирого трет-бутил-4-[2-(1Н-піразол-5-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-карбоксилату (0,271 г, імовірно 0,50 ммоль) в ДХМ (3 мл) і ТФК (3 мл) перемішували при кімн. темп. протягом 110 хв, після чого розбавили толуеном, і концентрували. Залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном з отриманням сирого проміжної сполуки 181, 4-[2-(1Н-піразол-5-іл)піролідин-1-іл]піперидин трифлуорацетатної солі (0,598 г, >100 %) у вигляді масла. Негайно використовували. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 10

Загальний метод одержання піролідинону або оксадіазолону, що містять піперидини, реалізується шляхом крос-сполучення, що каталізується міддю, з піридином з наступним гідруванням, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 184, 5-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідин-2-он ацетатної солі



Суміш 5-метилпіролідин-2-ону (0,050 г, 0,50 ммоль), 4-йодпіридину (0,103 г, 0,50 ммоль), (транс)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну (0,016 мл, 0,10 ммоль), CuI (0,019 г, 0,10 ммоль) і K₂CO₃ (0,209 г, 1,5 ммоль) в діоксані (2 мл) герметично закрили в продуктій азотом скляній пробірці, і нагрівали при перемішуванні при 150 °C протягом ночі. Охолоджену реакційну суміш концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (5 мл). Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å], 30 мл за хв, від 0 до 5 % розчинника А в ДХМ, де розчинник А являє собою 10 % (7 М NH₃/MeOH) в MeOH) з отриманням 5-метил-1-(піридин-4-іл)піролідин-2-ону (0,088 г, 99 %) у вигляді масла.

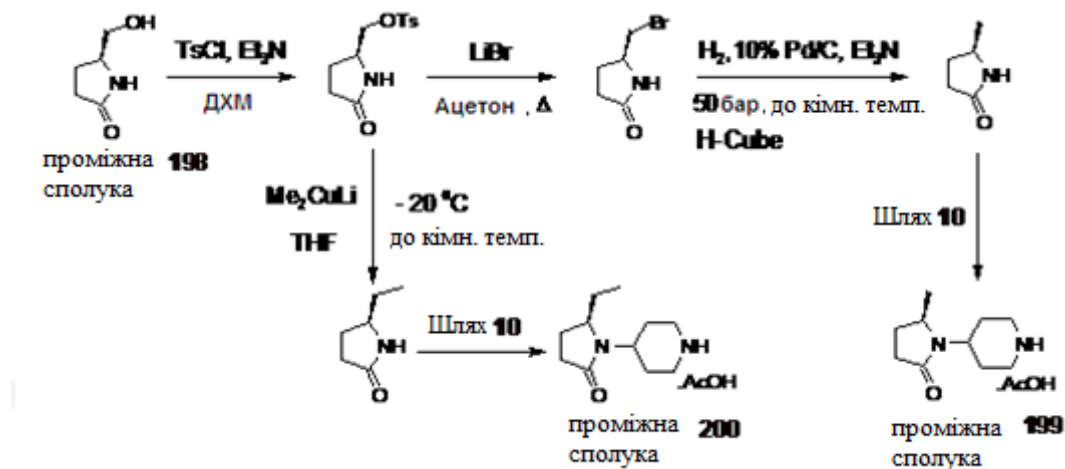
PX/MS (Спосіб С): m/z 177 (M+H)⁺ (ES⁺), при 0,69 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

5-Метил-1-(піридин-4-іл)піролідин-2-он (0,080 г, 0,45 ммоль) розчинили в AcOH (8 мл) і гідрували на 10 % Pt/C каталізаторі під тиском 80 бар і 100 °C при швидкості потоку 1 мл/хв, використовуючи H-Cube. Після чого розчин концентрували і залишок піддали азеотропній перегонці толуеном (x2) для отримання сирого проміжної сполуки 184, 5-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідин-2-он ацетатної солі (0,166 г, >100 %) у вигляді масла. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 11

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом крос-сполучення, що каталізується міддю, з піридином з наступним гідруванням, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 199, (5R)-5-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетатної солі і проміжної сполуки 200, (5R)-5-етил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетатної солі

5



Проміжна сполука 199, (5R)-5-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетатна сіль:

До розчину (5S)-5-(гідроксиметил)піролідін-2-ону (2,0 г, 17 ммоль) і 4-метилбензолсульфонілхлориду (5,3 г, 28 ммоль) в ДХМ (24 мл) додали триетиламін (12 мл, 86 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі, після чого концентрували. Залишок розчинили в ДХМ і промили 1 М водним HCl (x3), і насиченим водним розчином натрій хлориду (x1), після чого пропустили через фазний сепаратор, і концентрували з отриманням коричневої твердої речовини. Тверду речовину перекристалізували із ДХМ/ізогексану з отриманням жовто-коричневої твердої речовини, яку ізолювали за допомогою фільтрування, промили сумішю ДХМ/ізогексан і сушили на повітрі з отриманням [(2S)-5-оксопіролідін-2-іл]метил 4-метилбензолсульфонату (3,13 г, 67 %).

PX/MS (Спосіб C): m/z 270 ($M+H$)⁺ (ES⁺), при 0,97 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

Суміш [(2S)-5-оксопіролідін-2-іл]метил-4-метилбензолсульфонату (0,50 г, 1,9 ммоль) і літій броміду (0,484 г, 5,6 ммоль) в ацетоні (5 мл) нагрівали до кипіння під N₂ протягом ночі, після чого залишили охолоджуватися. Розчинник видалили за допомогою концентрування, залишок розділили між ДХМ і H₂O, і фази розділили. Водну фазу екстрагували ДХМ (x3), після чого органічні фази пропустили через фазний сепаратор і концентрували з отриманням (5S)-5-(бромометил)піролідін-2-ону (0,284 г, 86 %) у вигляді смоли.

PX/MS (Спосіб C): m/z 178/180 ($M+H$)⁺ (ES⁺), при 0,37 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі

Розчин (5S)-5-(бромометил)піролідін-2-ону (0,284 г, 1,6 ммоль) в триетиламіні (0,267 мл, 1,9 ммоль) і етанолі (32 мл) гідрували на 10 % Pd/C каталізаторі під тиском 50 бар і при кімн. темп. при швидкості потоку 1 мл/хв, використовуючи H-Cube. Розчин концентрували з отриманням сирого (5R)-5-метилпіролідін-2-ону (0,445 г, >100 %) у вигляді липкої твердої речовини.

PX/MS (Спосіб C): m/z 100 ($M+H$)⁺ (ES⁺), при 0,34 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі

Сирий (5R)-5-метилпіролідін-2-он (0,445 г, імовірно 1,5 ммоль) вводили в реакцію згідно Шляху 10 (крос-сполучення з проміжною сполукою 183) з отриманням сирі проміжної сполуки 199, (5R)-5-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетатної солі (0,125 г, 46 %) у вигляді масла. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Проміжна сполука 200, (5R)-5-етил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетатна сіль:

При перемішуванні швидко додали метиллітій (1,5 М в діетиловому етері, 7,4 мл, 11 ммоль) до суспензії купрум йодиду (1,06 г, 5,6 ммоль) в ТГФ (6 мл), попередньо охолодженої в льодяній воді під N₂. Блідо-коричневий розчин перемішували в льодяній воді протягом 45 хв, після чого охолодили до - 20 °C. Розчин [(2S)-5-оксопіролідін-2-іл]метил 4-метилбензолсульфонату (0,50 г, 1,9 ммоль) в ТГФ (6 мл) порціями додавали протягом 2 хв, і перемішували отриманий розчин при - 20 °C протягом 45 хв, після чого в льодяній воді протягом ночі, залишивши охолоджуючу баню повільно нагріватися до кімнатної температури. Суміш погасили насиченим водним NH₄Cl (15 мл) і перемішували протягом декількох годин. Двофазну суміш екстрагували діетиловим

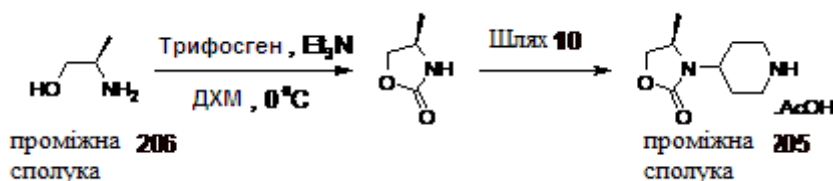
етером (x3), органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду, пропустили через фазний сепаратор, і концентрували з отриманням сирого (5R)-5-етилпіролідін-2-ону (0,124 г, 59 %) у вигляді масла.

PX/MC (Спосіб C): m/z 114 (M+H)⁺ (ES⁺), при 0,50 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі.

Сирий (5R)-5-етилпіролідін-2-он (0,124 г, 1,10 ммоль) вводили в реакцію згідно Шляху 10 (крос-сполучення з проміжною сполукою 183) з отриманням сирової проміжної сполуки 200, (5R)-5-етил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-ону ацетатної солі (0,156 г, 72 %) у вигляді смоли. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 12

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення карбамату, шляхом крос-сполучення, що каталізується міддю, з піридином з наступним гідруванням, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 205, (4R)-4-метил-3-(піперидин-4-іл)-1,3-оксазолідін-2-он ацетатної солі



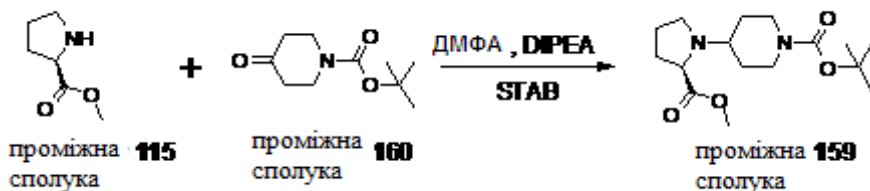
Розчин трифосгену (0,297 г, 1,0 ммоль) в ДХМ (5 мл) порціями додавали протягом 1 год до розчину (2R)-2-амінопропан-1-олу (0,156 мл, 2,0 ммоль) і триетиламіну (0,56 мл, 4,0 ммоль) в ДХМ (5 мл), попередньо охолодженому в льодяній воді. Суміш перемішували в льодяній воді протягом додаткових 2 год, після чого додали діетиловий етер (6 мл). Густу суспензію відфільтрували через скляний фільтр, та промили тверду речовину діетиловим етером (6 мл). Фільтрат концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (5 мл) і отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å], 30 мл за хв, 100 % EtOAc) з отриманням (4R)-4-метил-1,3-оксазолідін-2-ону (192мг, 95 %) у вигляді твердої речовини.

PX/MC (Спосіб C): m/z 102 (M+H)⁺ (ES⁺), при 0,14 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

(4R)-4-Метил-1,3-оксазолідін-2-он (0,188 г, 1,9 ммоль) вводили в реакцію згідно Шляху10 (крос-сполучення з проміжною сполукою 183) з отриманням сирової проміжної сполуки 205, (4R)-4-метил-3-(піперидин-4-іл)-1,3-оксазолідін-2-ону ацетатної солі (0,343 г, 100 %) у вигляді твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 13

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювальних амінувань, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 159, трет-бутил-4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилату

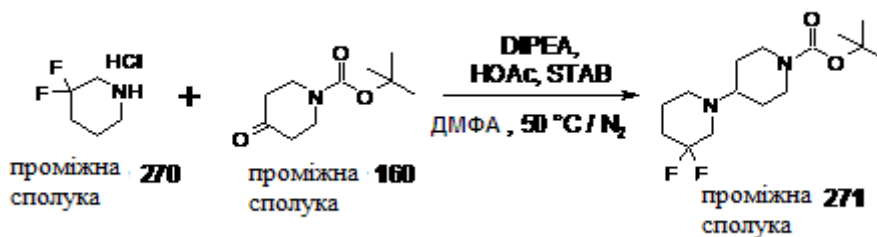


Гідрохлорид метилового естеру D-проліну (0,200 г, 1,208 ммоль) і 1-Вос-4-піперидинон (0,24 г, 1,208 ммоль) розчинили в ДМФА (2 мл) при кімн. темп. і додали діізопропілетиламін (0,209 мл, 1,208 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 3 год. Після чого додали STAB (0,512 г, 2,416 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі в атмосфері азоту при кімн. темп. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок розділили між H₂O (15 мл) і EtOAc (25 мл), водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 25 мл), органічні фази об'єднали, сушили над Na₂SO₄ і розчинник видалили у вакуумі з отриманням трет-бутил-4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилату, проміжної сполуки 159, у вигляді

білої твердої речовини (393мг, >99 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 14

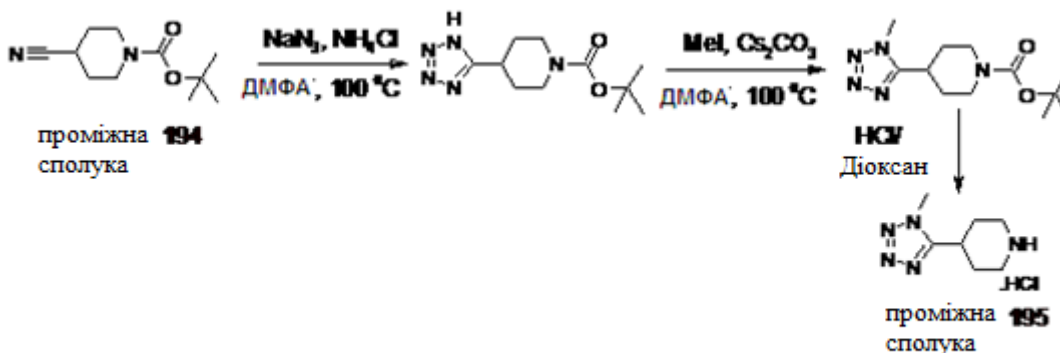
- Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювальних амінувань, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 271, трет-бутил-3,3-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-карбоксилату



- 3,3-дифлуоропіперидин. HCl (0,30 г, 1,90 ммоль) і 1-Вос-4-піперидинон (0,379 г, 1,90 ммоль) розчинили в ДМФА (8 мл) при кімн. темп. і додали диізопропілетиламін (0,246 г, 1,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш охолодили до кімн. темп., після чого додали льодяну оцтову кислоту (0,114 г, 1,90 ммоль) і STAB (1,01 г, 4,76 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при 50 °С в атмосфері азоту. До охолодженої реакційної суміші додали воду (2 мл) і видалили розчинники у вакуумі. Залишок розбавили насич. NaHCO₃ (водн.) (10 мл) і екстрагували ДХМ (2 × 10 мл). Об'єднані органічні фази пропустили через картридж фазного сепаратора Biotage для осушення і видалили розчинники у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г 40-63 мкм, 60Å, 25 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH/ДХМ]) з отриманням трет-бутил-3,3-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-карбоксилату, проміжної сполуки 271, (0,347 г, 60 %) у вигляді масла бурштинового кольору. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 15

- Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення тетразолу з наступним алкілуванням, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 195, 4-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)піперидин гідрохлоридної солі



- трет-Бутил 4-ціанопіперидин-1-карбоксилат (2,1 г, 10 ммоль), натрій азид (1,95 г, 30 ммоль) і амонію хлорид (1,6 г, 30 ммоль) розчинили в ДМФА (20 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 24 год, після чого розбавили водою (250 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄) і концентрували з отриманням сирого продукту, який очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, нейтральний силікагель, 60-120 меш, від 0 до 5 % MeOH в ДХМ) з отриманням трет-бутил 4-(1Н-тетразол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату (1,25 г, 50 %) у вигляді твердої речовини.

PX/МС (Спосіб F): m/z 198 (M-tBu+H)⁺ (ES⁺), при 1,69 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

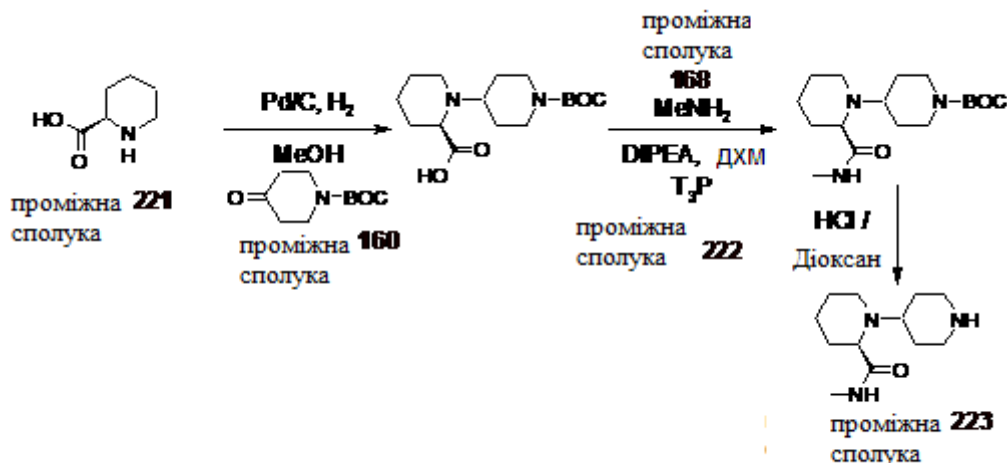
трет-Бутил 4-(1H-тетразол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат (1,2 г, 4,7 ммоль), йодометан (2,0 г, 14 ммоль) і Cs_2CO_3 (9,6 г, 28 ммоль) розчинили в сухому ДМФА (36 мл). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 2 год, після чого розбавили водою (250 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na_2SO_4) і концентрували з отриманням сирого продукту, який очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, нейтральний силікагель, 60-120 меш, від 0 до 35 % EtOAc в гексані і після чого від 45 до 60 % EtOAc в гексані для розділення двох регіоізомерів. Необхідний регіоізомер, трет-бутил 4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,160 г, 13 %) елюювали другим з колонки і отримали у вигляді твердої речовини.

PX/MS (Спосіб F): m/z 212 (M-tBu+H^+) (ES^+), при 1,79 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

трет-Бутил 4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат (0,160 г, 0,60 ммоль) розчинили в діоксані (3 мл). Додали HCl в діоксані (4M, 3 мл, 12 ммоль) при 0 °C і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 5 год. Розчинник видалили і суміш розтерли з діетиловим етером (5 мл) з отриманням 4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піперидин гідрохлоридної солі, проміжної сполуки 195, (0,130 г, >100 %) у вигляді твердої речовини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 16

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування, утворення амідів і зняття Boc-захисту, як проілюстровано на прикладі отримання проміжної сполуки 223, (2R)-N-метил-1,4'-біпіперидин-2-карбоксаміду



До розчину R-піпеколінової кислоти (1 г, 7,75 ммоль) і трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилата (2,31 г, 11,6 ммоль) в MeOH (40 мл) додали 10 % Pd на вугіллі (1 г, 50 % вологий) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі під H_2 (1 атм) протягом 48 год. Реакційну суміш відфільтрували через шар целіту і фільтрат випарували у вакуумі. Сирий залишок затерли в ДХМ (50 мл) з отриманням (R)-1'-(трет-бутоксикарбоніл)-[1,4'-біпіперидин]-2-карбонової кислоти (1,2 г, 50 %) у вигляді білої твердої речовини. Даний сирий залишок використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

^1H -ЯМР (400 МГц; CDCl_3) δ : 1,46 (с, 9H), 1,50 - 1,59 (м, 1H), 1,75 - 1,91 (м, 4H), 1,93 - 2,05 (м, 2H), 2,10 - 2,19 (м, 2H), 2,35 - 2,41 (м, 1H), 2,51 - 2,69 (м, 3H), 3,41 - 3,49 (м, 1H), 3,55 - 3,61 (м, 1H), 3,70 - 3,79 (м, 1H), 4,25 - 4,36 (м, 2H).

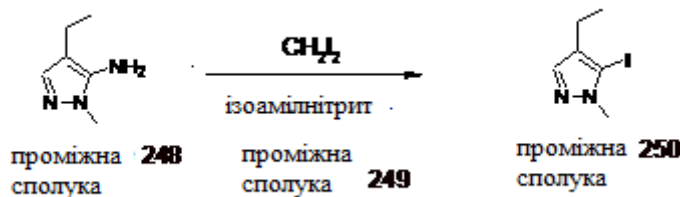
До розчину (R)-1'-(трет-бутоксикарбоніл)-[1,4'-біпіперидин]-2-карбонової кислоти (1,0 г, 3,20 ммоль) і MeNH_2 (2 M в ТГФ, 3,2 мл, 6,41 ммоль) в ДХМ (20 мл), додали DIPEA (1,75 мл, 9,60 ммоль) при 0 °C. Після перемішування протягом 10 хв додавали 1-пропанфосфоновий ангідрид [50 % розчин в етилацетаті (4,07 мл, 6,41 ммоль)] і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. По закінченню реакційну суміш погасили насиченим водн. NaHCO_3 і екстрагували ДХМ (3 × 30 мл). Органічні фази об'єднали і промили насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з отриманням трет-бутил(R)-2-(метилкарбамоїл)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (4,1 г, 97 %) у вигляді безбарвної смолоподібної рідини. Даний сирий залишок використовували для наступної стадії без додаткової очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,46 (с, 9H), 1,61 - 1,80 (м, 4H), 1,91 - 2,08 (м, 4H), 2,25 - 2,33 (м, 2H), 2,61 - 2,71 (м, 4H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 3,32 - 3,45 (м, 2H), 4,25 - 4,36 (м, 2H), 6,85 (уш. с., 1H).

До розчину трет-бутил (R)-2-(метилкарбамоїл)-[1,4'-біпіперидин]-1'-карбоксилату (700 мг, 2,15 ммоль) в діоксані (10 мл) повільно додали HCl в діоксані (4 M, 10 мл) при 0 °C і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриману суміш підружили водн. насич. NaHCO₃ (10 мл) і концентрували. До сирій реакційної маси додали 5 % MeOH/ДХМ (30 мл), перемішували протягом 10 хв і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 223, (R)-N-метил-[1,4'-біпіперидин]-2-карбоксаміду (400 мг, 83 %) у вигляді коричневої смолоподібної рідини. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 17

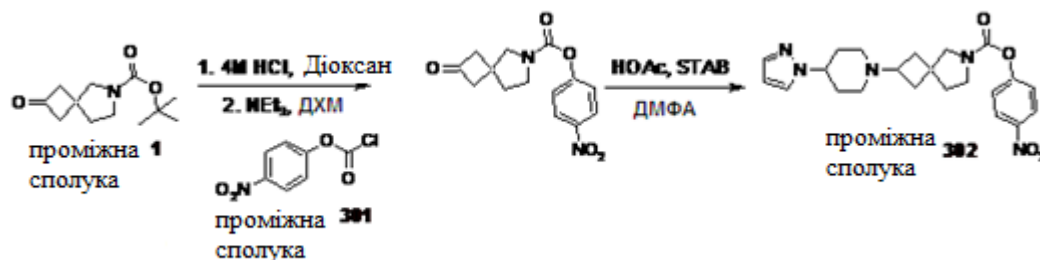
Типовий метод одержання йодопіразолов реалізується шляхом реакції Зандмейера, як проілюстровано на прикладі одержання проміжної сполуки 250, 4-етил-5-йодо-1-метил-1H-піразолу



1-Етил-4-метил-1H піразоламін (0,5 г, 3,932 ммоль) розчинили в дийодометані (9,0 мл) при 0-5 °C в атмосфері азоту з наступним додаванням по краплям ізоамілнітриту і перемішували суміш протягом 2 год при 80 °C, після чого 2 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш розділили між H₂O (100 мл) і EtOAc (250 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 250 мл), об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували і видалили розчинник у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, нейтральний силікагель, 60-120 меш, від 30 до 50 % етилацетату в гексані) з отриманням 4-етил-5-йод-1-метил-1H-піразолу, проміжної сполуки 250 (0,5 г, 53,23 %) у вигляді світло-жовтої смоли. Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Шлях 18

Типовий метод одержання активованих карбаматів реалізується шляхом зняття захисту, утворення карбамату з наступним відновлювальним амінуванням, як проілюстровано на прикладі одержання проміжної сполуки 302, трет-бутил-(2R)-2-(дифлуорометил)піролідин-1-карбоксилату



6-Вос-2-оксо-6-аза-спіро[3.4]октан (4,00 г, 0,017 моль) розчинили в 4M HCl в діоксані (25 мл) і перемішували при кімн. темп. в атмосфері азоту протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі з отриманням білої твердої речовини з металічним відтінком, яку суспендували в ДХМ (40 мл), реакційну суміш охолодили до 0 °C в атмосфері азоту. Додали Et₃N (3,60 г, 0,036 моль) і 4-нітрофенілхлороформіат (3,767 г, 0,0187 моль) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш гасили насич. NaHCO₃ (водн.) (30 мл) і екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Органічні фази об'єднали і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора Biotage і видалили розчинники у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової

хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 50 г 40-63 мкм, 60Å, 50 мл за хв, градієнт від 0 до 6 % MeOH/ДХМ]) з отриманням 4-нітрофеніл-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини (1,40 г, 27 %).

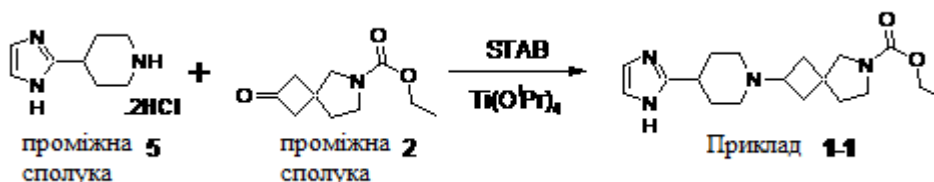
РХ/МС (Спосіб С): m/z 291 (M+H)⁺ (ES⁺) при 1,167 хв.

- 5 4-нітрофеніл 2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,700 г, 2,41 ммоль) розчинили в ДМФА (15 мл). Додали 4-(1H-піразол-1-іл)піперидин (0,365 г, 2,41 ммоль), льодяну оцтову кислоту (0,144 г, 2,41 ммоль) і STAB (1,535 г, 7,24 ммоль), перемішували реакційну суміш при 50 °С в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш погасили водою (2 мл) і видалили розчинники у вакуумі. Залишок розділили між ДХМ (20 мл) і насич. NaHCO₃ (водн.) (20 мл), водну фазу екстрагували ДХМ (2 × 20 мл), органічні фази об'єднали і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора Biotage і видалили розчинники у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г 40-63 мкм, 60Å, 25 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH/ДХМ]) з отриманням 4-нітрофеніл-2-[4-(1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилата, проміжної сполуки 302, (0,738 г, 72 %). Дані для вказаної в заголовці сполуки наведені в Таблиці 2.

Загальні методи синтезу Прикладів:

Шлях а

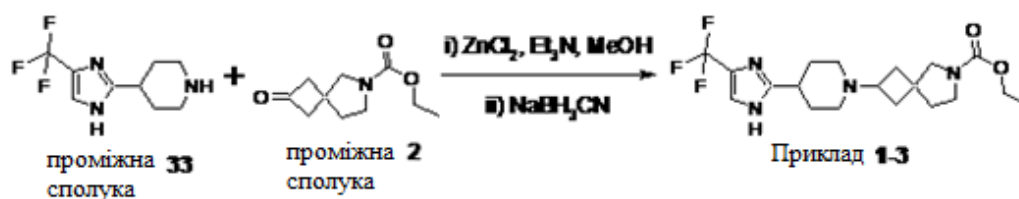
- Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування натрій триацетоксиборогідридом як проілюстровано на прикладі одержання Приклад 1-1, етил-2-[4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



- 25 4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин дигідрохлорид (1,43 г, 7,1 ммоль) і етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (1,60 г, 7,1 ммоль) розчинили в ДХМ (60 мл) при кімн. темп. і додали титану ізопропоксид (2,31 мл, 7,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год. Реакційну суміш охолодили до -5 °С, після чого додали STAB (3,01 г, 14,2 ммоль) і оцтову кислоту (350 мкл, 4,26 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі в атмосфері азоту при нагріванні до кімн. темп. Реакційну суміш погасили шляхом додавання NaHCO₃ (насич. водн.) (10 мл) і розбавили ДХМ, після чого відфільтрували через шар целіту. Фази розділили і водну фазу екстрагували ДХМ. Об'єднані фази ДХМ промили насиченим водним розчином натрій хлориду, після чого сушили над MgSO₄. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 50 г, 40-63 мкм, 60 Å, 50 мл за хв, градієнт від 1 до 10 % MeOH в ДХМ з 0,5 % NEt₃]) з отриманням нероздільної суміші діастереомерів етил-2-[4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (2,645 г, 98,3 %) у вигляді білої твердої речовини. Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-N C18, 150 × 21 мм, елюючи від 28 до 38 % MeCN/H₂O при 18 мл/хв і збираючи фракції при 218 нм з отриманням ізомеру 1 етил-2-[4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,338 г, 14 %) у вигляді безбарвної твердої речовини і ізомеру 2 етил-2-[4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,369 г, 16 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. Дані для ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях b

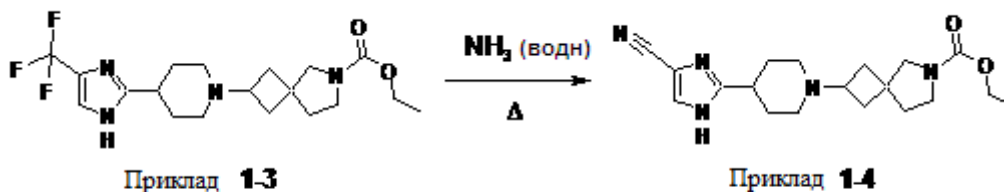
- 45 Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування натрій ціаноборогідридом і цинк хлоридом, як проілюстровано на прикладі одержання Приклад 1-3, етил-2-(4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



4-(4-(Трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин (100 мг, 0,46 ммоль), етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (89 мг, 0,46 ммоль), ZnCl_2 (2 мг, 0,01 ммоль) і триетиламін (0,3 мл, 2,28 ммоль) розчинили в MeOH (5 мл) і перемішували реакційну суміш при 50 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолодили до 0 °C, і порціями додали NaBH_3CN (114 мг, 1,83 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 7 год і видалили розчинники у вакуумі. Залишок розділили між H_2O (50 мл) і EtOAc (35 мл), водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 35 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na_2SO_4) і розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова (X-BRIDGE, C-18, 250×19 мм, 5 мкм, 18 мл за хв, градієнт 28,0 % (протягом 40,0 хв), 100 % (протягом 3,0 хв), після чого 28,0 % (протягом 5,0 хв), 0,1 % NH_3 в MeCN/вода] з отриманням етил-2-(4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 1-3 Ізомер 1, (15мг, 8,24 %) у вигляді жовтої твердої речовини і етил-2-(4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 1-3 Ізомер 2, (12 мг, 6,6 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Дані для Ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях с

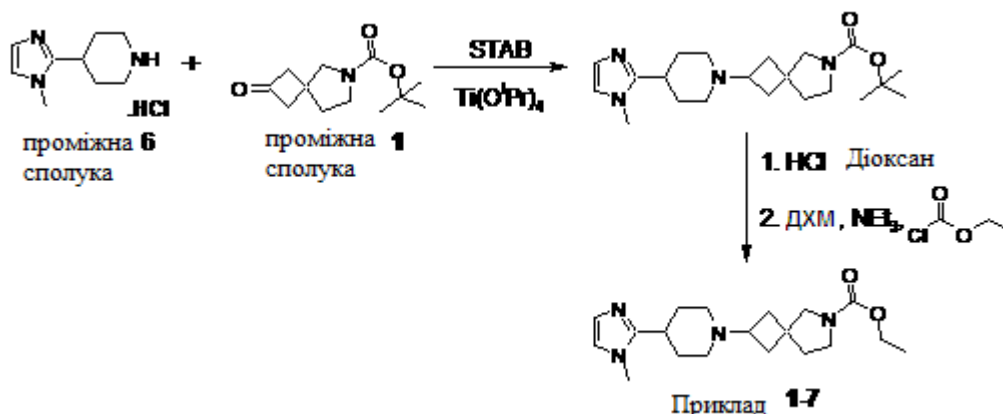
Типовий метод перетворення трифлуорометил-заміщених імідазолів в ціано-заміщені імідазоли, як проілюстровано на прикладі одержання Приклад 1-4, етил-2-[4-(4-ціано-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Етил-2-(4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (200 мг, 0,50 ммоль) розчинили в розчині NH_3 (20 мл) і перемішували при 60 °C протягом 8 год. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок розділили між H_2O (60 мл) і EtOAc (40 мл), водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 40 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na_2SO_4). Розчинник видалили у вакуумі і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова (DURASHELL, C-18, 250 × 21,2 мм, 5 мкм, 22 мл за хв, градієнт 25,0 % (протягом 30,0 хв), 100 % (протягом 3,0 хв), після чого 25,0 % (протягом 7,0 хв), 0,1 % NH_3 в MeCN/вода] з отриманням етил-2-(4-(4-ціано-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-4 Ізомер 1, (26 мг, 14,6 %) у вигляді жовтої твердої речовини і етил-2-[4-(4-ціано-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-4 Ізомер 2, (25 мг, 14,06 %) у вигляді жовтої твердої речовини. Дані для ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях d

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування натрій триацетоксиборогідриду, зняття Вос-захисту і утворення етилкарбамату, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 1-7, етил-2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



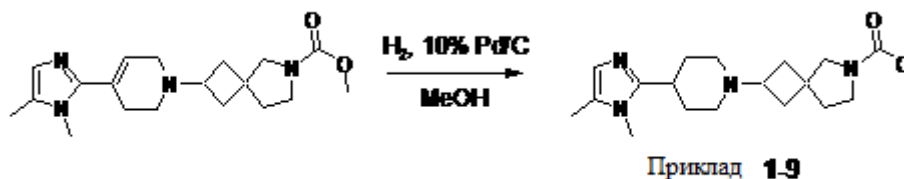
4-(1-Метилімідазол-2-іл)піперидин гідрохлорид (0,244 г, 1,21 ммоль) і 6-Вос-2-оксо-6-азаспіро[3,4]октан (0,273 г, 1,21 ммоль) розчинили в ДХМ (10 мл) при кімн. темп. і додали титану ізопропоксид (0,4 мл, 2,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год. Реакційну суміш охолодили до -5 °С, після чого додали STAB (0,513 г, 2,42 ммоль) і оцтову кислоту (27 мкл, 480 мкмоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі в атмосфері азоту при нагріванні до кімн. темп. Реакційну суміш погасили шляхом додавання NaHCO₃ (насич. водн.) (10 мл) і розбавили ДХМ, після чого відфільтрували через шар целіту. Фази розділили і водну фазу екстрагували ДХМ. Об'єднані фази ДХМ промили насиченим водним розчином натрій хлориду, після чого сушили над MgSO₄. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å, 50 мл за хв, градієнт від 1 до 10 % MeOH в ДХМ]) з отриманням нероздільної суміші ізомерів трет-бутил 2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин]-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоксилату (0,330 г, 72 %) у вигляді жовтої смоли.

PX/MS (Спосіб A): m/z 374 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,68 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Трет-бутил 2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин]-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоксилат (0,326 г, 0,87 ммоль) розчинили в 4 М розчині хлороводню в діоксані (1,2 мл, 5,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 18 год. Після чого леткі компоненти видалили у вакуумі і залишок розчинили в ДХМ (17 мл) і триетиламіне (0,49 мл, 3,49 ммоль). Додавали по краплям етилхлороформіат (125 мкл, 1,31 ммоль) і перемішували розчин при кімн. темп. протягом 18 год. Після чого суміш вилили в NaHCO₃ (водн.) (75 мл) і ДХМ (75 мл), екстрагували (2 × 75 мл), і промили об'єднані екстракти ДХМ насиченим водним розчином натрій хлориду (20 мл), після чого сушили над MgSO₄. Після концентрування залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å, 50 мл за хв, градієнт від 1 до 10 % MeOH в ДХМ]) з отриманням етил-2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин]-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоксилату у вигляді коричневого масла і суміші діастереомерів (0,25 г, 83 %). Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-N C18, 150 × 1 мм, елюючи від 38 до 48 % MeCN/H₂O при 18 мл/хв і збираючи фракції при 218 нм з отриманням етил-2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин]-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-7 Ізомер 1, (0,044 г, 15 %) у вигляді безбарвного масла і етил-2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин]-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-7 Ізомер 2, (0,031 г, 10 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для Ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях е

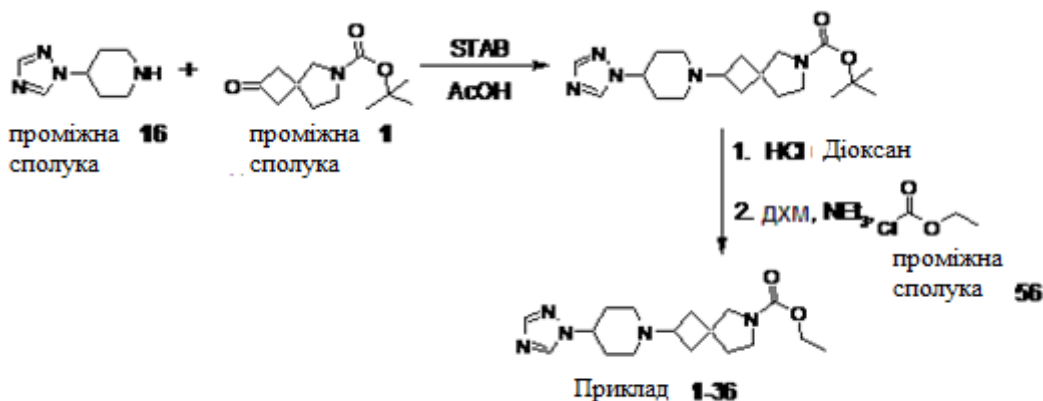
Типовий метод гідрування сполук, що містять 3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл з отриманням сполук, що містять піперидиніл, як проілюстровано на прикладі отримання Прикладу 1-9, метил-2-[4-(1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоксилату,



Метил-2-(4-(1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (102 мг, 0,29 ммоль) [синтезували за шляхом d і розчинили проміжні сполуки 3 і 34] в MeOH (10 мл), і додали 10 % Pd/C (25 мг). Реакційну суміш продули H₂, після чого перемішували при 25 °C протягом 20 год під балонним H₂. Реакційну суміш відфільтрували через целіт і промили MeOH, розчинники із фільтрата видалили у вакуумі, і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 150×30 мм, 5 мкм, 40 мл за хв, градієнт 30 % (протягом 12,00 хв), 100 % (протягом 14,00 хв), після чого 30 % (протягом 14,01 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрил/вода] з отриманням метил-2-[4-(1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-9 Ізомер 1, (5,6 мг, 5,8 %) у вигляді безбарвної смоли і метил-2-[4-(1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-9 Ізомер 2, (11,6 мг, 11,7 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях f

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування натрій триацетоксиборогідридом, зняття Вос-захисту і утворення етилкарбамату, як проілюстровано на прикладі одержання Приклад 1-36, етил-2-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



4-(1H-1,2,4-Триазол-1-іл)піперидин (0,152 г, 1,0 ммоль) і 6-Вос-2-оксо-6-азаспіро[3,4]октан (0,222 г, 1,05 ммоль) розчинили в ДХМ (10 мл) під N₂ при кімн. темп. і додали оцтову кислоту (0,13 мл, 2,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 2 год, додали STAB (0,53 г, 2,50 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при кімн. темп. Реакційну суміш погасили шляхом додавання NaHCO₃ (насич. водн.) (30 мл), екстрагували ДХМ (4 × 25 мл) і об'єднані фази ДХМ пропустили через фазний сепаратор Biotage. Розчинники видаляли у вакуумі з отриманням сирової суміші діастереомерів трет-бутил-2-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, яку використовували без очистки.

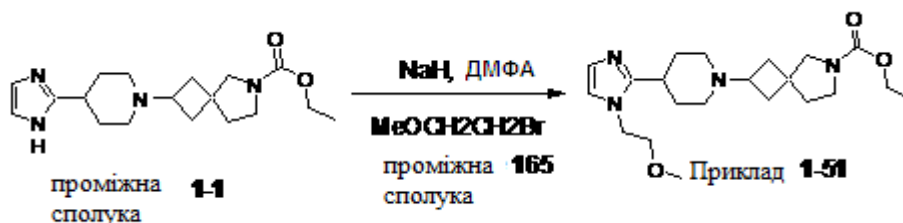
РХ/МС (Спосіб C): m/z 362 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,58 хв і 1,61 хв, не активні в ультрафіолетовому світлі.

Сирий трет-бутил 2-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (імовірно 1,0 ммоль) розчинили в 4 М розчині хлорогідрогену в діоксані (1,2 мл, 5,2 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом ночі. Леткі компоненти видалили у вакуумі і залишок розчинили в ДХМ (10 мл) і додали NEt₃ (0,70 мл, 5,0 ммоль).

Додавали по краплям етилхлороформіат (0,14 мл, 1,5 ммоль) і перемішували розчин при кімн. темп. протягом ночі. Суміш вилили в NaHCO_3 (водн.) (40 мл), екстрагували ДХМ (4×40 мл), і пропустили об'єднані фази ДХМ через фазний сепаратор Biotage. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å, 40 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH в ДХМ) з отриманням нероздільної суміші діастереомерів етил-2-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100×30 мм, елюючи від 25 до 55 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$) в H_2O] і збираючи фракції при 210 нм з отриманням етил-2-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-36 Ізомер 1, (0,026 г, 8 %) у вигляді безбарвної твердої речовини і етил-2-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-36 Ізомер 2, (0,026 г, 8 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. Дані для ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях g

Типовий метод алкілювання сполук, що містять імідазол, з використанням натрій гідриду в ДМФА, як проілюстровано на прикладі отримання Прикладу 1-51, етил-2-[4-[1-(2-метоксиетил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-[4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (150 мг, 0,45 ммоль) розчинили в безводному ДМФА (3 мл), обробили суспензією 60 % натрій гідриду в мінеральному маслі (27 мг, 0,68 ммоль) і перемішували при кімн. темп. протягом 2 год. Додали 2-бromoетилметиловий естер (0,051 мл, 0,54 ммоль) і перемішували суміш при кімн. темп. протягом ночі. Суміш концентрували для видалення ДМФА. Залишок розчинили в MeOH і концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (5 мл). Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å], 30 мл за хв, від 0 до 20 % розчинника А в ДХМ, де розчинник А являє собою 10 % (7 M NH_3/MeOH) в MeOH) з отриманням суміші діастереомерів етил-2-[4-[1-(2-метоксиетил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (159 мг, 90 %). Дану суміш розчинили в MeOH і очистили розчин за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100×30 мм, елюючи від 15 до 45 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$) в H_2O] і збираючи фракції при 210 нм з отриманням етил-2-[4-[1-(2-метоксиетил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-51 Ізомер 1, (54 мг, 31 %) і етил-2-[4-[1-(2-метоксиетил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-51 Ізомер 2, (27 мг, 15 %).

Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях h

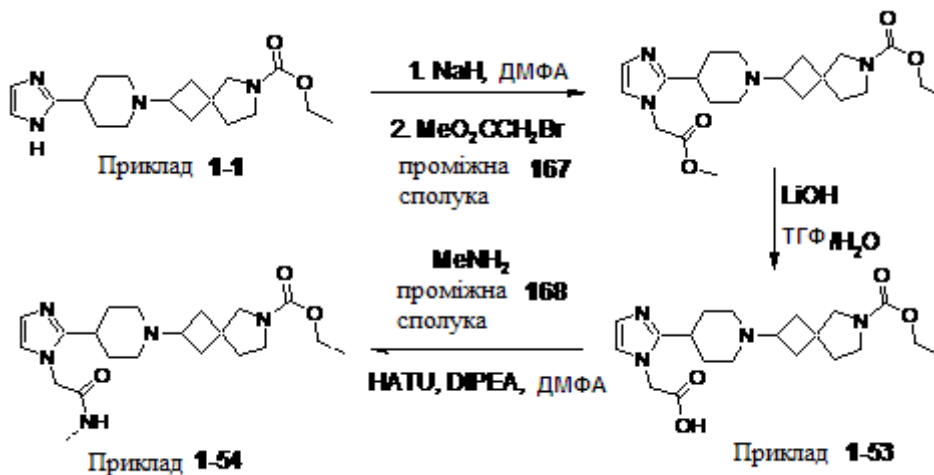
Типовий метод алкілювання сполук, що містять імідазол, з використанням калій карбонату в ДМФА, як проілюстровано на прикладі отримання Прикладу 1-52, етил-2-[4-[1-(ціанометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-[4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (150 мг, 0,45 ммоль) розчинили в безводному ДМФА (3 мл). Додали калій карбонат (187 мг, 1,4 ммоль) і бромоацетонітрил (0,114 мл, 1,6 ммоль) і перемішували суміш при кімн. темп. протягом двох ночей. Суміш концентрували для видалення ДМФА. Залишок розчинили в MeOH і концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (5 мл). Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å], 30 мл за хв, від 0 до 20 % розчинника А в ДХМ, де розчинник А являє собою 10 % (7 М $NH_3/MeOH$) в MeOH) з отриманням суміші діастереомерів етил-2-{4-[1-(ціанометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (91 мг, 54 %). Дану суміш розчинили в MeOH і розчин очистили за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 15 до 45 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % NH_3/H_2O) в H_2O] і збираючи фракції при 210 нм з отриманням етил-2-{4-[1-(ціанометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-52 Ізомер 1, (8 мг, 5 %) і етил-2-{4-[1-(ціанометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-52 Ізомер 2, (5 мг, 3 %). Дані для Ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях і

Метод одержання Прикладу 1-53, (2-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-іл}-1H-імідазол-1-іл)оцтової кислоти і Приклад 1-54, етил-2-{4-[1-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-[4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (500 мг, 1,5 ммоль) привели в контакт з 60 % дисперсією натрій гідриду в мінеральному маслі (90 мг, 2,3 ммоль) і метилбромоацетатом (0,171 мл, 1,8 ммоль) в ДМФА (10 мл), використовуючи спосіб Шляху g з отриманням суміші діастереомерів етил-2-{4-[1-(2-метокси-2-оксоетил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (393 мг, 65 %).

РХ/МС (Спосіб С): m/z 405 ($M+H$)⁺ (ES^+), при 1,12 і 1,17 хв, малоактивні в ультрафіолетовому світлі.

Суміш діастереомерів етил-2-{4-[1-(2-метокси-2-оксоетил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (180 мг, 0,45 ммоль) перемішували з літій гідроксидом моногідратом (75 мг, 1,8 ммоль) в ТГФ (4 мл) і H_2O (1 мл) при кімн. темп. протягом 5 днів. Суміш

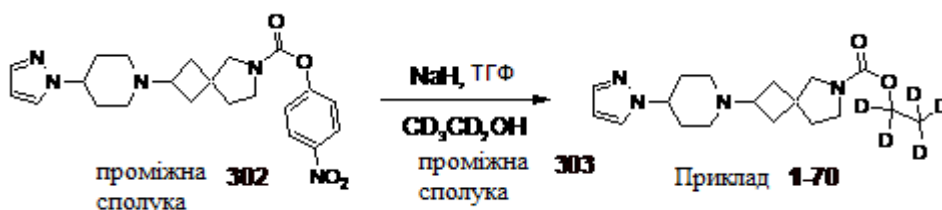
концентрували для видалення ТГФ, підкислили 1М водним HCl і концентрували для отримання сирової суміші діастереомерів (2-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-іл}-1H-імідазол-1-іл)оцтової кислоти (0,4 г, >100 %). Близько 0,2 г даної суміші розчинили в MeOH і розчин очистили за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 5 до 15 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % NH₃/H₂O) в H₂O] і збираючи фракції при 210 нм з отриманням (2-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-іл}-1H-імідазол-1-іл)оцтової кислоти, Приклад 1-53 Ізомер 1, (30 мг, 17 %) і (2-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-іл}-1H-імідазол-1-іл)оцтової кислоти, Приклад 1-53 Ізомер 2, (22 мг, 13 %).

Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Сирову суміш діастереомерів (2-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-іл}-1H-імідазол-1-іл)оцтової кислоти, Приклад 1-53, (0,2 г, близько 0,22 ммоль), що залишилась, розчинили в ДМФА (3 мл) і обробили диізопропілетиламіном (0,155 мл, 0,89 ммоль) і розчином метиламіну в метанолі (2М, 0,33 мл, 0,66 ммоль). Після чого додали НАТУ (0,127 г, 0,33 ммоль) і суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Суміш концентрували для видалення ДМФА, залишок розчинили в суміші ДХМ і MeOH і концентрували на силікагелі для флеш-хроматографії (10 мл). Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å], 30 мл за хв, від 0 до 20 % розчинника А в ДХМ, де розчинник А являє собою 10 % (7 М NH₃/MeOH) в MeOH) з отриманням суміші діастереомерів етил-2-(4-{1-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-1H-імідазол-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. Дану суміш розчинили в MeOH і очистили розчин за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 15 до 45 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % NH₃/H₂O) в H₂O] і збираючи фракції при 210 нм з отриманням етил-2-(4-{1-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-1H-імідазол-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-54 Ізомер 1, (9 мг, 4 %) і етил-2-(4-{1-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-1H-імідазол-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат, Приклад 1-54 Ізомер 2, (6 мг, 3 %). Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях j

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення карбамата, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 1-70, етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метилкарбамоїл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

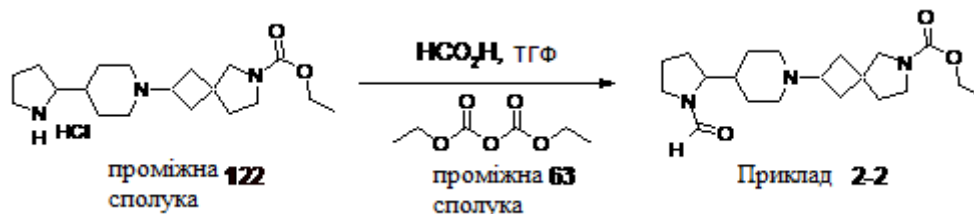


4-нітрофеніл-2-[4-(1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,125g, 0,294 ммоль) суспендували в безводному ТГФ (4 мл) і обробили ультразвуком для розчинення. Додали натрію гідрид, 60 % дисперсію в мінеральному маслі, (0,026 г, 0,647 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. в атмосфері азоту протягом 10 хв. Додали етанол-1,1-2,2,2-d₅ (0,150 г, 2,94 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. в атмосфері азоту протягом ночі. До реакційної суміші додали воду (1 мл) і у вакуумі видалили розчинники. Залишок розділили між ДХМ (20 мл) і насич. NaHCO₃ (водн.) (10 мл), водну фазу екстрагували ДХМ (2 × 10 мл). Органічні фази об'єднали і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора Biotage. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г 40-63 мкм, 60Å, 12 мл за хв, градієнт 0 до 10 % MeOH/ДХМ]). Залишок додатково очистили за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи 20 до 50 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % NH₃/H₂O) в H₂O] і збираючи фракції при 210 нм) з отриманням (²H₅)етил-2-[4-(1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-70 Ізомер 1, (0,017 г, 17 %) у вигляді білої твердої речовини і (²H₅)етил-2-[4-(1H-

піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 1-70 Ізомер 2, (0,013 г, 13 %) у вигляді білої твердої речовини. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях к

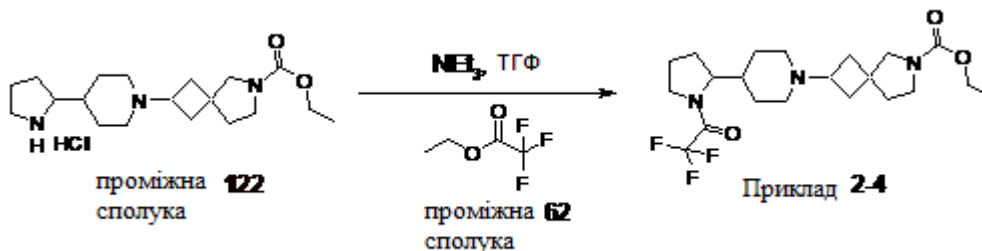
- 5 Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення формаміду, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-2, етил-2-[4-(1-формілпіролідін-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



- 10 Суміш мурашиної кислоти (2 мл) і оцтовогоангідриду (0,1 мл, 1,43 ммоль) перемішували при 60 °С протягом 1 год, після чого реакційну суміш охолодили до 0 °С, і додавали по краплям суміш діастереомерів етил-2-(4-(піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (100 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (2 мл). Отриману реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 8 год, довели до основного рН, після чого розділили реакційну суміш між
- 15 H₂O (40 мл) і EtOAc (25 мл). Водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 25 мл) і органічні фази об'єднали, сушили над Na₂SO₄. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 150×30 мм, 5 мкм, 40 мл за хв, градієнт 30 % (протягом 12,00 хв), 100 % (протягом 14,00 хв), після чого 30 % (протягом 14,01 хв), 0,1 % аміак в ацетонітрил/вода] з отриманням етил-2-[4-(1-формілпіролідін-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-2 Ізомер 1 (14,6 мг, 13,0 %) у вигляді жовтої смоли і етил-2-[4-(1-формілпіролідін-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-2 Ізомер 2 (12,5мг, 11,1 %) у вигляді жовтої смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях л

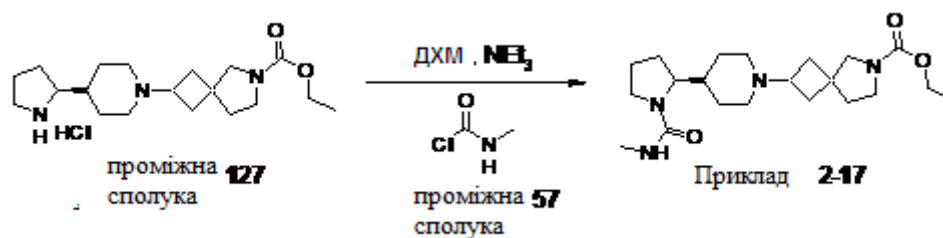
- 25 Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення аміду, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-4, етил-2-{4-[1-(трифлуорацетил)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



- 30 Етил-2-(4-(піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (50 мг, 0,15 ммоль) і NEt₃ (0,06 мл, 0,45 ммоль) розчинили в ТГФ (3 мл) при кімн. темп. По краплям додавали етил-2,2,2-трифлуорацетат (0,03 мг, 0,22 ммоль) і перемішували отриману реакційну суміш при кімн. темп. протягом 8 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (40 мл) і EtOAc (25 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 25 мл), органічні фази об'єднали і сушили над Na₂SO₄. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 150×30 мм, 5 мкм, 40 мл за хв, градієнт 30 % (протягом 12,00 хв), 100 % (протягом 14,00 хв), після чого 30 % (протягом 14,01 хв), 0,1 % аміак в ацетонітрил/вода] з отриманням етил-2-{4-[1-(трифлуорацетил)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-4 Ізомер-1 (5,5 мг, 8,0 %) у вигляді жовтої смоли і етил-2-{4-[1-(трифлуорацетил)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-4 Ізомер-2 (6,2 мг, 9,7 %) у вигляді жовтої смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях м

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення амідів/карбамату/сечовини, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-17, етил-2-{4-[(2S)-1-(метилкарбамоїл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

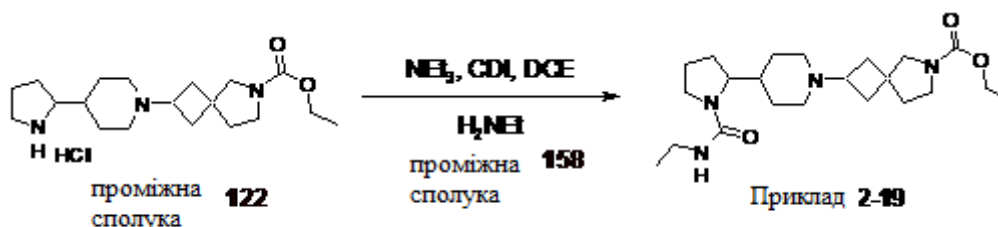


5

Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (2,10 г, 5,65 ммоль) розчинили в ДХМ (20 мл) і триетиламіні (1,54 мл, 11,1 ммоль). Метиламіноформілхлорид (620 мг, 6,63 ммоль) додали і перемішували розчин при кімнатній температурі протягом 2 год. Після чого суміш вилили в 1М NaOH (водн.) (50 мл), екстрагували ДХМ (2 × 50 мл), і промили об'єднані екстракти ДХМ насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл), після чого пропустили через фазний сепаратор Biotage і концентрували у вакуумі з отриманням етил-2-{4-[(2S)-1-(метилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини і суміші діастереомерів (1,79 г, 82 %). Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX C18, 100 × 30 мм, елюючи від 25 до 35 % MeCN/0,2 % аміаку в H₂O (об.) при 18 мл/хв і збираючи фракції при 210 нм з отриманням Прикладу 2-17 Ізомеру 1, етил-2-{4-[(2S)-1-(метилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,78 г, 36 %) у вигляді безбарвного масла і Прикладу 2-17 Ізомеру 2, етил-2-{4-[(2S)-1-(метилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,67 г, 31 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях п

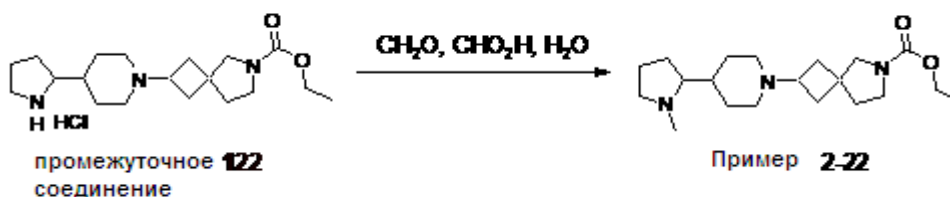
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення сечовини/карбамату, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-19, етил-2-{4-[1-(етилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-(4-(піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (100 мг, 0,30 ммоль), диетиламін (0,3 мл, 0,60 ммоль) і NEt₃ (0,1 мл, 0,90 ммоль) розчинили в DCE (5 мл) при кімн. темп. Додали CDI (145 мг, 0,60 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом 15 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (40 мл) і EtOAc (25 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 25 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (X-BRIDGE, C-18, 250×19 мм, 5 мкм, 15 мл за хв, градієнт від 30,0 до 38,0 % (протягом 25,0 хв), 100,0 % (протягом 3,0 хв), після чого 30,0 % (протягом 2,0 хв), 0,1 % NH₃ в MeCN/вода] з отриманням етил-2-(4-(1-(етилкарбамоїл)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2 19 ізомеру-1, (7,5 мг, 6,20 %) у вигляді жовтої смоли і етил-2-(4-(1-(етилкарбамоїл)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-19 ізомеру 2, (8,1 мг, 6,60 %) у вигляді жовтої смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях о

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом алкілювання, як проілюстровано на прикладі отримання Прикладу 2-22, етил-2-[4-(1-метилпіролідін-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

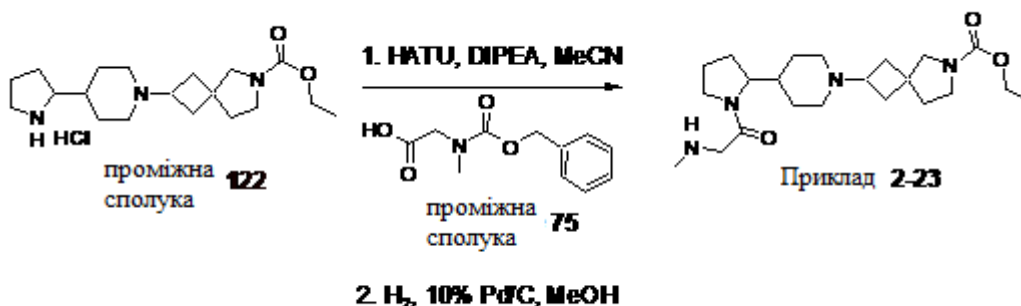


5

Суміш діастереомерів етил-2-(4-(піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (200 мг, 0,60 ммоль) і формальдегід (40 % р-н, 1,01 мл, 3,60 ммоль) розчинили в H₂O (2 мл) при 25 °С. Додавали по краплям мурашину кислоту (0,303 мл, 0,90 ммоль) і перемішували отриману суміш при 70 °С протягом 14 год. Реакційну суміш погасили розчином NaHCO₃ (5 мл), після чого реакційну суміш розділили між H₂O (50 мл) і EtOAc (35 мл). Водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 35 мл), органічні фази об'єднали і сушили над Na₂SO₄. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (X-Bridge, C-18, 250×19,0 мм, 5 мкм, 14 мл за хв, градієнт 37 % (протягом 28,0 хв), 100 % (протягом 4,0 хв), після чого 37 % (протягом 3,0 хв), 0,1 % NH₃ в MeCN/вода] з отриманням етил-2-(4-(1-метилпіролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-22 ізомер 1 (12 мг, 5,80 %) у вигляді жовтої смоли і етил-2-(4-(1-метилпіролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-22 ізомер 2 (11 мг, 5,30 %) у вигляді жовтої смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях р

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення амідів, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-23, етил-2-[4-[1-(N-метилгліцил)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



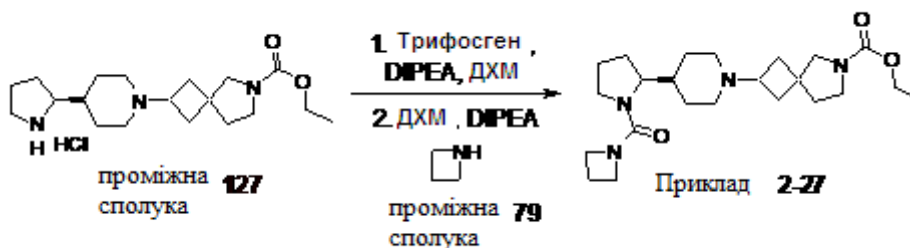
25

N-[(бензилокси)карбоніл]-N-метилгліцин (73 мг, 0,33 ммоль) розчинили в ацетонітрилі (5 мл) з наступним додаванням HATU (170 мг, 0,45 ммоль) і DIPEA (0,2 мл, 0,90 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв, з наступним додаванням суміші діастереомерів етил-2-(4-(піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (100 мг, 0,30 ммоль) і перемішували отриману реакційну суміш при 25 °С протягом 3 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (50 мл) і EtOAc (35 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 35 мл), органічні фази об'єднали, сушили над Na₂SO₄ і видалили розчинники у вакуумі. В кінці залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова на активованому алюміній оксиді, від 0,5 до 1,0 % MeOH в ДХМ) з отриманням етил-2-(4-[1-(N-((бензилокси)карбоніл)-N-метилгліцил)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (130 мг, 80,74 %) у вигляді коричневої смоли. Етил-2-(4-[1-(N-((бензилокси)карбоніл)-N-метилгліцил)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (130 мг, 0,24 ммоль) розчинили в MeOH (10 мл) з наступним додаванням Pd/C (суха підложка, 13 мг). Після чого реакційну суміш продули H₂ і отриману реакційну суміш

перемішували при 25 °С протягом 10 год. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту і промили метанолом, після чого фільтрат сушили над Na₂SO₄ і видалили розчинники у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (X-BRIDGE, C-18, 250×19 мм, 5 мкм, 15 мл за хв, градієнт від 20,0 до 35,0 % (протягом 30,0 хв), 100,0 % (протягом 3,0 хв), після чого 20,0 % (протягом 2,0 хв), 0,1 % NH₃ в MeCN/вода] з отриманням етил-2-(4-(1-(метилгліцил)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-23 Ізомер 1, (9,0 мг, 9,27 %) у вигляді жовтої смоли і етил-2-(4-(1-(етилкарбамоїл)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-23 Ізомер 2, (8,0 мг, 8,50 %) у вигляді жовтої смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях q

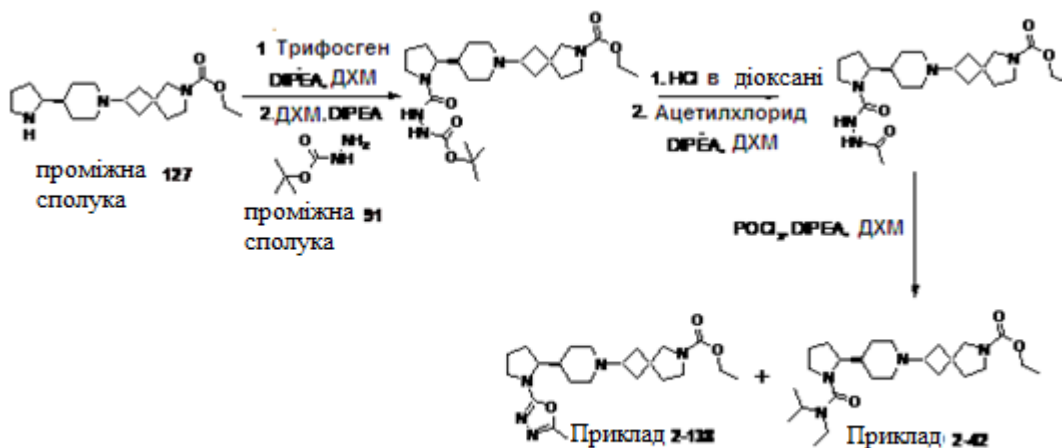
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення сечовини, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-27, етил-2-{4-[(2S)-1-(азетидин-1-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (100 мг, 0,291 ммоль) розчинили в суміші ДХМ (5 мл) і діізопропілетиламіну (0,099 мл, 0,58 ммоль). Трифосген (88 мг, 0,291 ммоль) додали при 0 °С і розчин нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 1 год. Після чого суміш розбавили ДХМ (50 мл) і промили H₂O (70 мл). Водну фазу екстрагували ДХМ (2 × 50 мл), і об'єднані екстракти ДХМ сушили Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Залишок розчинили в ДХМ (5 мл) і додали азетидин (0,020 мл, 0,291 ммоль) і діізопропілетиламін (0,256 мл, 1,48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год. Після чого суміш розбавили ДХМ (50 мл) і промили H₂O (70 мл). Водну фазу екстрагували ДХМ (2 × 50 мл), і об'єднані екстракти ДХМ сушили Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі з отриманням етил-2-{4-[(2S)-1-(азетидин-1-ілкарбоніл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді жовтої твердої речовини і суміші діастереомерів. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 × 20 мм, 5 мкм, 18,0 мл за хв, градієнт від 0 до 50 % (протягом 15,0 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрилі і 0,1 % аміаку в H₂O з отриманням етил(S)-2-(4-(1-(азетидин-1-карбоніл)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-27 Ізомер 1 (20 мг, 16,12 %) у вигляді безбарвної смоли, і Прикладу 2-27 Ізомеру 2 (20 мг, 16,12 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях r

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення сечовини і дегідратації, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-42, етил-2-(4-{(2S)-1-[етил(пропан-2-іл)карбамоїл]піролідін-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату і Прикладу 2-138, етил-2-{4-[(2S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



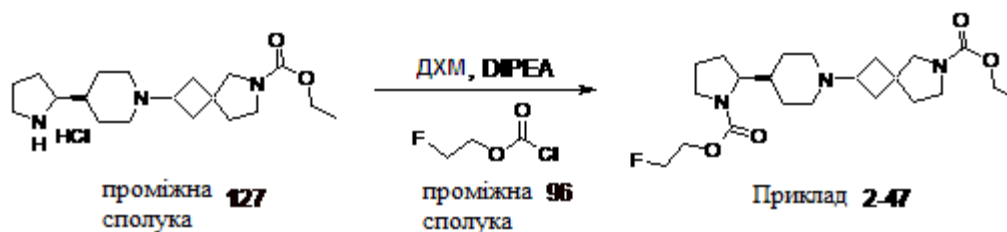
Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. НСІ (164 мг, 0,403 ммоль) розчинили в суміші ДХМ (2 мл) і діізопропілетиламіну (0,209 мл, 1,21 ммоль). Трифосген (43 мг, 0,145 ммоль) додали при 0 °С і нагріли розчин до кімн. темп., і перемішували протягом 18 год. До даної суміші додали трет-бутилкарбазат (108 мг, 0,82 ммоль) і діізопропілетиламін (0,142 мл, 0,82 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 18 год. Після чого суміш розбавили ДХМ (20 мл) і промили насиченим NaHCO₃ (водн.) (2 × 20 мл). Водні фази екстрагували ДХМ (20 мл), і об'єднані екстракти ДХМ промили насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл), після чого пропустили через фазний сепаратор Biotage і концентрували у вакуумі з отриманням етил-2-{4-[(2S)-1-(трет-бутилкарбазоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді жовтого масла і суміші діастереомерів (192 мг, 97 %).

РХ/МС (Спосіб D): m/z 494 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,83 і 1,87 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Сирий продукт розчинили в 4 М хлороводню в діоксані (2,0 мл, 8,0 ммоль) і ДХМ (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год. Після чого леткі компоненти видалили у вакуумі до того, як реакційну суміш розчинили в ДХМ (2 мл) і діізопропілетиламіні (0,142 мл, 0,82 ммоль). Додали ацетилхлорид (0,031 мл, 0,428 ммоль) при 0 °С, і розчин нагріли до кімн. темп. і перемішували протягом 2 год. Леткі компоненти видалили у вакуумі і використовували в наступній стадії без додаткової очистки. Залишок розчинили в толуені (2 мл) і діізопропілетиламіні (0,135 мл, 0,78 ммоль) і охолодили до 0 °С. Додали фосфороксохлорид (0,182 мл, 1,945 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 30 хв до того, як реакційну суміш охолодили до кімн. темп. і погасили льодяною водою (20 мл). Після чого суміш розбавили ДХМ (20 мл) і промили 1М NaOH_(водн.) (2 × 20 мл). Водні фази екстрагували ДХМ (3 × 20 мл), і об'єднані екстракти ДХМ промили насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл), після чого пропустили через фазний сепаратор Biotage і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX C18, 100 × 30 мм, елюючи від 25 до 45 % MeCN/0,2 % аміаку в H₂O (об.) при 18 мл/хв і збираючи фракції при 210 нм з отриманням Прикладу 2-42 Ізомеру 1, етил-2-{4-[(2S)-1-[етил(пропан-2-іл)карбамоїл]піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (1,7 мг, 1 %) у вигляді безбарвного масла, Прикладу 2-42 Ізомеру 2, етил-2-{4-[(2S)-1-[етил(пропан-2-іл)карбамоїл]піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (1,6 мг, 1 %) у вигляді безбарвного масла, Прикладу 2-138 Ізомеру 1, етил-2-{4-[(2S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (3,9 мг, 2,5 %) у вигляді безбарвного масла і Прикладу 2-138 Ізомеру 2, етил-2-{4-[(2S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (3,0 мг, 2 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для Ізомерів 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях s

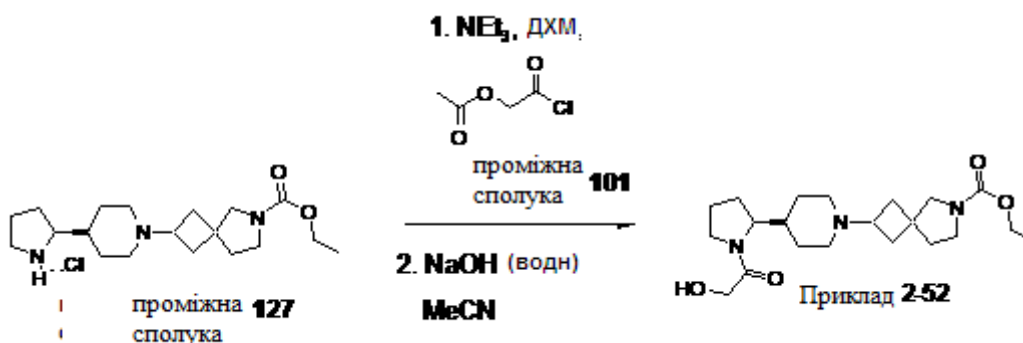
Типовий метод отримання піперидинів реалізується шляхом утворення карбамату, як проілюстровано на прикладі отримання Прикладу 2-47, етил-2-{4-[(2S)-1-[(2-флуоретокси)карбоніл]піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-(4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,15 г, 0,44 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,152 мл, 0,89 ммоль) розчинили в ДХМ (5 мл), після чого реакційну суміш охолодили до 0 °С. 2-флуороетилхлороформіат (0,062 г, 0,492 ммоль) додали і перемішували отриману реакційну суміш при 25 °С протягом 16 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і ДХМ (50 мл), водну фазу додатково екстрагували ДХМ (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили над Na₂SO₄, і видалили розчинник у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 × 20 мм, 5 мкм, 18,0 мл за хв, градієнт від 0 до 35 % (протягом 52 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрилі і 0,1 % аміаку в воді з отриманням етил-2-(4-[(2S)-1-[(2-флуоретокси)карбоніл]піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-47 Ізомер-1 (17 мг, 8,9 %) у вигляді жовтої смоли, і етил-2-(4-[(2S)-1-[(2-флуоретокси)карбоніл]піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-47 Ізомер-2 (19 мг, 10 %) у вигляді жовтої смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях t

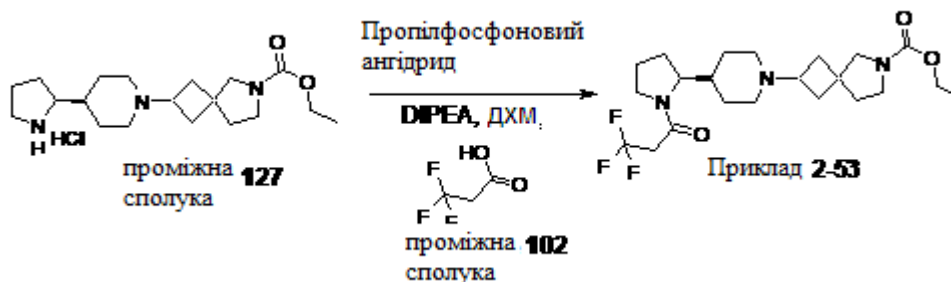
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення аміду, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-52, етил-2-(4-[(2S)-1-(гідроксиацетил)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-(4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,2 г, 0,541 ммоль) і триетиламіну (0,152 мл, 1,1 ммоль) розчинили в ДХМ (5 мл), після чого реакційну суміш охолодили до 0 °С і додали ацетоксиацетилхлорид (0,080 г, 0,591 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Леткі компоненти видалили у вакуумі, після чого залишок розчинили в ацетонітрилі (25 мл) і 20 % розчині NaOH в воді (10 мл) і перемішували його при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і ДХМ (50 мл), водну фазу додатково екстрагували ДХМ (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили над Na₂SO₄, розчинник видалили у вакуумі і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 × 20 мм, 5 мкм, 18,0 мл за хв, градієнт від 0 до 30 % (протягом 35,0 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрилі і 0,1 % аміаку в воді з отриманням етил(S)-2-(4-(1-(2-гідроксиацетил)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-52 Ізомер 1 (8 мг, 8,3 %) у вигляді безбарвної смоли, і етил(S)-2-(4-(1-(2-гідроксиацетил)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-52 Ізомер 2 (12 мг, 12,24 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях u

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення аміду, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-53, етил-2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-трифлуоропропаноїл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

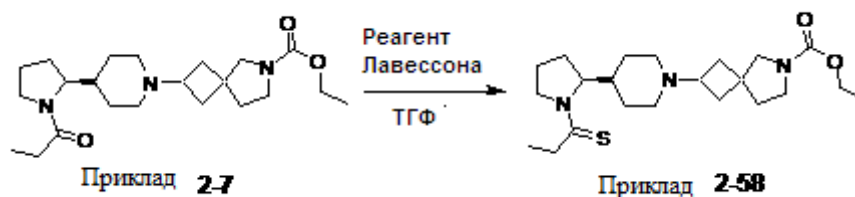


5

- Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,12 г, 0,36 ммоль) і діізопропілетиламін (0,123 мл, 0,71 ммоль) розчинили в ДХМ (10 мл) з наступним додаванням трифлуоропропіонової кислоти (0,045 г, 0,394 ммоль). Реакційну суміш охолодили до 0 °С, і додали пропілфосфоновий ангідрид (0,140 г, 0,462 ммоль 50 % EtOAc розчин) і перемішували отриману реакційну суміш при 25 °С протягом 2 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (20 мл) і ДХМ (50 мл), водну фазу додатково екстрагували ДХМ (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили над Na₂SO₄, і розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 × 20 мм, 5 мкм, 18,0 мл за хв, градієнт від 0 до 30 % (протягом 27,0 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрилі і 0,1 % аміаку в воді з отриманням етил(S)-2-{4-(1-(3,3,3-трифлуоропропаноїл)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-53 Ізомер 1 (9 мг, 6,0 %) у вигляді безбарвної смоли, і етил(S)-2-{4-(1-(3,3,3-трифлуоропропаноїл)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-53 Ізомер 2 (9 мг, 6,0 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях v

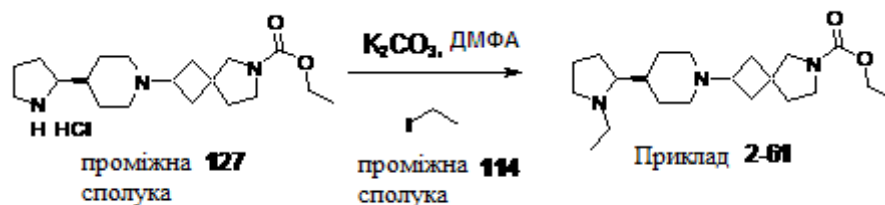
- Типовий метод одержання тіоамідів реалізується шляхом використання реагенту Лавессона, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-58, етил-2-{4-[(2S)-1-пропантіолпіролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



- Етил-2-{4-[(2S)-1-пропаноїлпіролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,341 г, 0,87 ммоль) розчинили в ТГФ (4 мл) з наступним додаванням реагента Лавессона (0,265 г, 0,65 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом 24 годин. Леткі компоненти видалили у вакуумі і розділили реакційну суміш між 1M NaOH_(водн.) (50 мл) і ДХМ (30 мл), водну фазу додатково екстрагували ДХМ (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, промили 5 % натрій піросульфідом_(водн.), сушили над Na₂SO₄, і видалили розчинники у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX C18, 100 × 30 мм, елюючи від 25 до 45 % MeCN/0,2 % аміаку в H₂O (об.) при 18 мл/хв і збирали фракції при 210 нм з отриманням Прикладу 2-58 Ізомеру 1 етил-2-{4-[(2S)-1-пропантіолпіролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (14,1 мг, 4 %) у вигляді жовтого масла і Прикладу 2-58 Ізомеру 2, етил-2-{4-[(2S)-1-пропантіолпіролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (7,6 мг, 2 %) у вигляді жовтого масла. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях w

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом алкілювання, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-61, етил-2-{4-[(2S)-1-етилпіролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

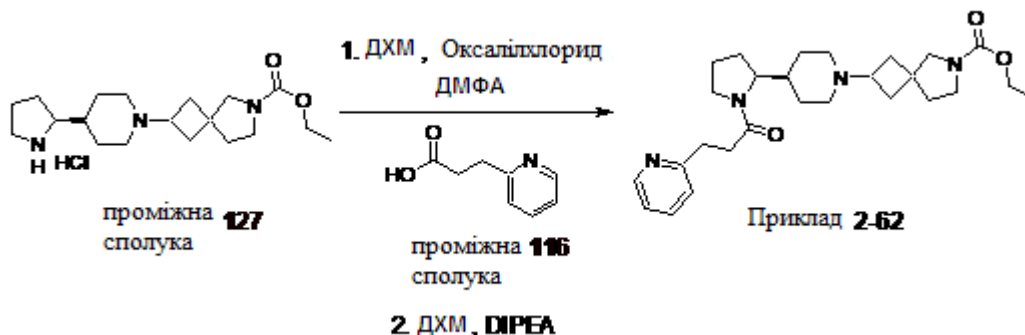


5

Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,100 г, 0,29 ммоль) і калій карбонат (0,123 мг, 0,89 ммоль) розчинили в ДМФА (5 мл) і перемішували реакційну суміш при 60 °C протягом 2 год. Після чого додали йодоетан (0,049 г, 0,31 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 100 °C протягом 62 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і EtOAc (50 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили над Na₂SO₄, і розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 150×19 мм, 5 мкм, 20 мл за хв, градієнт 35 % (протягом 0,01 хв), 100 % (протягом 25,01 хв), після чого 35 % (протягом 30,00 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрил/вода] з отриманням етил (S)-2-(4-(1-етилпіролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-61 Ізомер 1 (43 мг, 38,8 %) у вигляді безбарвної смоли, і етил (S)-2-(4-(1-етилпіролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-61 Ізомер 2 (26 мг, 23,1 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях х

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом бразовання аміду, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-62, етил-2-(4-{(2S)-1-[3-(піридин-2-іл)пропаноїл]піролідін-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



25

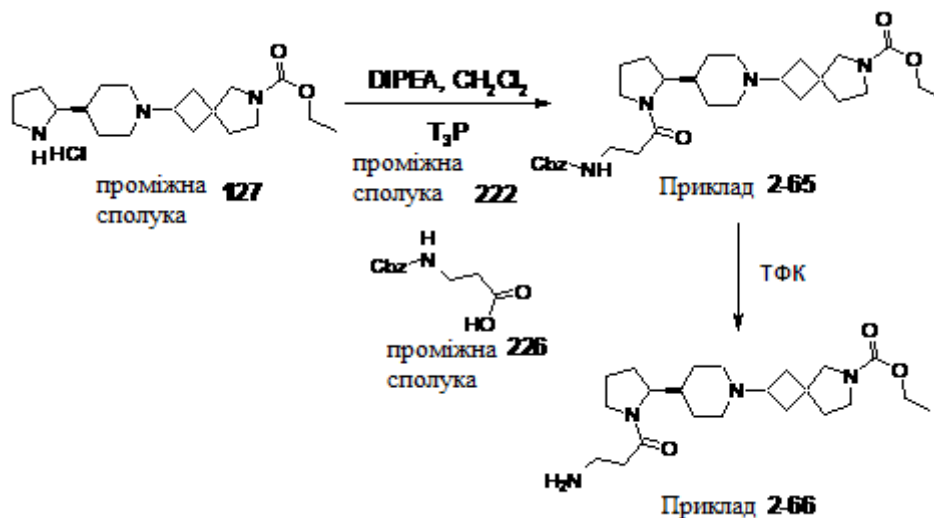
До розчину оксаліл хлориду (0,065 мл, 0,768 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °C додали 2-піридинпропіонову кислоту (106 мг, 0,704 ммоль) і ДМФА (1 краплю). Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (262 мг, 0,640 ммоль) розчинили в ДХМ (1 мл) і добавили діізопропілетиламін (0,355 мл, 2,049 ммоль) до розчину, який перемішували при кімн. темп. протягом 2 год. Після чого суміш вилили в 1M NaOH (водн.) (50 мл), екстрагували ДХМ (2 × 50 мл), і об'єднані ДХМ екстракти промили насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл), після чого пропустили через фазний сепаратор Biotage і концентрували у вакуумі для отримання етил-2-(4-{(2S)-1-[3-(піридин-2-іл)пропаноїл]піролідін-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді чорного масла і суміші діастереомерів (0,245 г, 82 %). Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX C18, 100 × 30 мм, елюючи від 25 до 45 % MeCN/0,2 % аміаку в H₂O (об.) при 18 мл/хв і збираючи фракції при 210 нм з отриманням Прикладу 2-62 Ізомеру 1, етил 2-(4-{(2S)-1-[3-(піридин-2-іл)пропаноїл]піролідін-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,042 г, 14 %) у

40

вигляді безбарвного масла і Прикладу 2-62 Ізомеру 2, етил 2-(4-((2S)-1-[3-(піридин-2-іл)пропаноїл]піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,030 г, 10 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях у

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення амідів і зняття Cbz-захисту, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-65, етил-2-{4-[(2S)-1-{N-[(бензилокси)карбоніл]-β-аланіл}піролідін-2-іл}піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату і Прикладу 2-66, етил-2-{4-[(2S)-1-(β-аланіл)піролідін-2-іл}піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (100 мг, 0,298 ммоль) і DIPEA (0,102 мл, 0,597 ммоль) розчинили в CH₂Cl₂ (5 мл), охолодили до 0 °C і додали Z-β-ala-OH (0,066 г, 0,298 ммоль) з наступним додаванням пропілфосфонового ангідриду (0,123 г, 0,388 ммоль, 50 % в етилацетаті). Отриману реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 3 год, розділили між H₂O (70 мл) і CH₂Cl₂ (50 мл) і додатково екстрагували водну фазу CH₂Cl₂ (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), фільтрували і видалили розчинник у вакуумі з отриманням етил-2-{4-[(2S)-1-{N-[(бензилокси)карбоніл]-β-аланіл}піролідін-2-іл}піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (100 мг, 71,4 %) у вигляді безбарвної смоли, яку використовували безпосередньо без очистки для синтезу Прикладу 2-66.

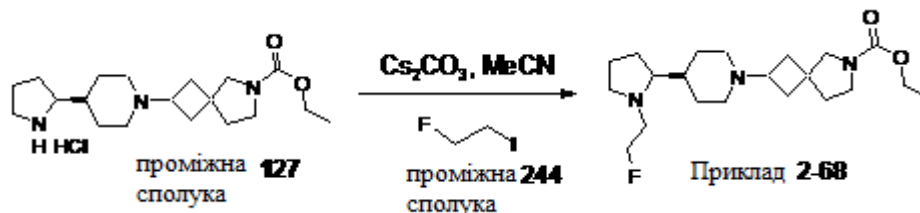
PX/MC (Спосіб I): m/z 541 (M+H)⁺ (ES⁺) при 4,38 і 4,51 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Залишок може бути очищений за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 × 20 мм, 5 мкм, 18,0 мл за хв, градієнт від 0 до 50 % (протягом 15,0 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрилі і 0,1 % аміаку в воді з отриманням етил-2-{4-[(2S)-1-{N-[(бензилокси)карбоніл]-β-аланіл}піролідін-2-іл}піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-65 Ізомер 1 (20 мг, 12,5 %) у вигляді безбарвної смоли, і етил-2-{4-[(2S)-1-{N-[(бензилокси)карбоніл]-β-аланіл}піролідін-2-іл}піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-65 Ізомер 2 (20 мг, 12,5 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-1-{N-[(бензилокси)карбоніл]-β-аланіл}піролідін-2-іл}піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (100 мг, 0,185 ммоль) розчинили в ТФК (2,0 мл). Отриманий розчин перемішували при 80 °C протягом 3 год, концентрували у вакуумі і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 × 19 мм, 5 мкм, 13,0 мл за хв, градієнт від 0 до 30 % (протягом 30,0 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрилі і 0,1 % аміаку в воді з отриманням етил(S)-2-(4-(1-(3-амінопропаноїл)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-66 Ізомер 1 (2 мг, 2,63 %) у вигляді безбарвної смоли і етил(S)-2-(4-(1-(3-амінопропаноїл)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-66 Ізомер 2 (3 мг, 4,0 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях z

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом алкілювання, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-68, етил-2-{4-[(2S)-1-(2-флуороетил)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

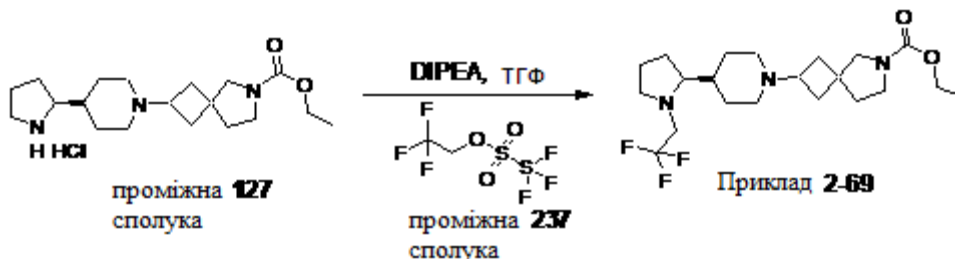


5

Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (100 мг, 0,27 ммоль) розчинили в MeCN (5 мл), додали Cs₂CO₃ (290 мг, 0,89 ммоль) з наступним додаванням 2-йодо-1-флуороетану (56 мг, 0,32 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 50 °C протягом 16 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і етилацетатом (50 мл), водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і видалили розчинник у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 × 19 мм, 5 мкм, 15,0 мл за хв, градієнт від 0 до 40 % (протягом 19,0 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрилі і 0,1 % аміаку в воді] з отриманням етил(S)-2-(4-(1-(2-флуороетил)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-68 Ізомер 1 (25 мг, 25 %) у вигляді жовтуватої смоли і етил(S)-2-(4-(1-(2-флуороетил)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-68 Ізомер 2 (20 мг, 20,3 %) у вигляді жовтуватої смоли. Дані для ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях aa

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом алкілювання, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-69, етил-2-{4-[(2S)-1-(2,2,2-трифлуороетил)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

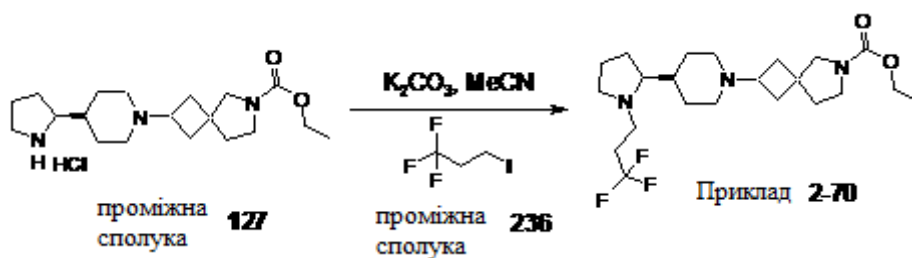


25

Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,100 г, 0,29 ммоль) і DIPEA (0,112 г, 0,87 ммоль) розчинили в ТГФ (5 мл) і перемішували при 60 °C протягом 2 год. По краплям додавали 2,2,2-Трифлуороетилтрифлуорометансульфонат (0,067 г, 0,29 ммоль) при 0 °C і перемішували отриману реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 24 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і EtOAc (50 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 250×19 мм, 5 мкм, 12 мл за хв, градієнт 45 % (протягом 0,01 хв), 100 % (протягом 30,00 хв), після чого 45 % (протягом 32,00 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрил/вода з отриманням етил(S)-2-(4-(1-(2,2,2-трифлуороетил)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-69 Ізомер 1 (0,003 г, 2,4 %) у вигляді безбарвної смоли і етил(S)-2-(4-(1-(2,2,2-трифлуороетил)піролідін-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-69 Ізомер 2 (0,002 мг, 1,6 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ab

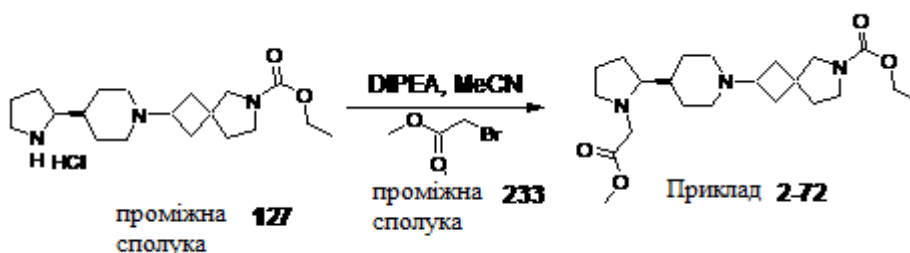
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом алкілювання, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-70, етил 2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-трифлуоропропіл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,100 г, 0,29 ммоль) і K₂CO₃ (0,123 г, 0,89 ммоль) розчинили в MeCN (5 мл) і перемішували реакційну суміш при 60 °C протягом 2 год. По краплям додавали 1,1,1-трифлуоро-3-йодопропану (0,066 г, 0,29 ммоль) при 0 °C і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 8 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і EtOAc (50 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 250×19 мм, 5 мкм, 15 мл за хв, градієнт 60 % (протягом 0,01 хв), 100 % (протягом 14,01 хв), після чого 60 % (протягом 23,00 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрил/вода з отриманням етил(S)-2-(4-(1-(3,3,3-трифлуоропропіл)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-70 Ізомер 1 (0,005 г, 3,9 %) у вигляді безбарвної смоли, і етил-(S)-2-(4-(1-(3,3,3-трифлуоропропіл)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-70 Ізомер 2 (0,005 мг, 3,9 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для Ізомеру 1 і Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ас

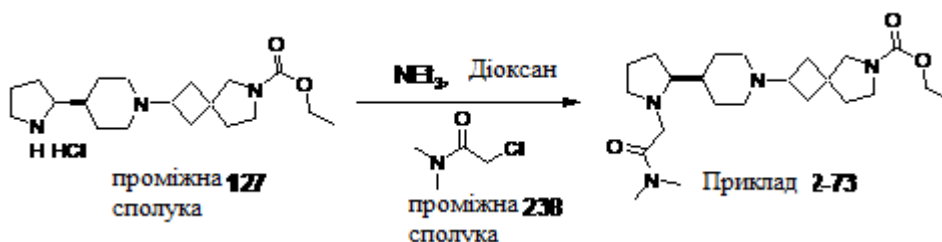
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом алкілювання, як проілюстровано на прикладі одержання Приклад 2-72, етил(S)-2-(4-(1-(2-метокси-2-оксоетил)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил 2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,100 г, 0,29 ммоль) і DIPEA (0,14 мл, 0,87 ммоль) розчинили в MeCN (5 мл) і реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год. По краплям додавали метилбромোацетат (0,044 г, 0,29 ммоль) і перемішували отриману реакційну суміш при 100 °C протягом 3 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і EtOAc (50 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинник видалили у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 250×19 мм, 5 мкм, 15 мл за хв, градієнт 48 % (протягом 0,01 хв), 100 % (протягом 11,1 хв), 48 % (протягом 48,00 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрил/вода] з отриманням етил (S)-2-(4-(1-(2-метокси-2-оксоетил)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-72 Ізомер 1 (0,012 г, 9,9 %) у вигляді безбарвної смоли, і етил-(S)-2-(4-(1-(2-метокси-2-оксоетил)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-72 Ізомер 2 (0,013 мг, 10,7 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для Ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ад

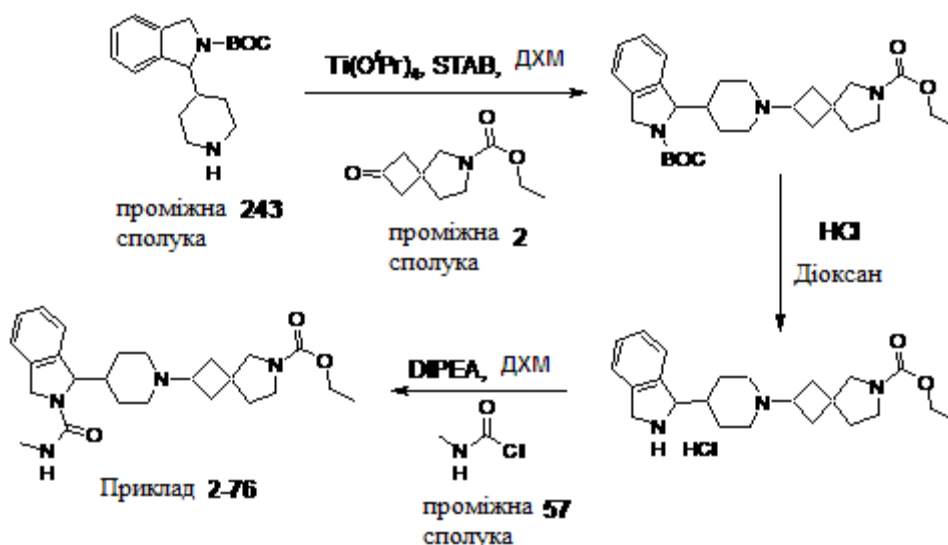
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом алкілювання, як проілюстровано на прикладі отримання Прикладу 2-72, етил-2-(4-{(2S)-1-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил 2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилата. HCl (0,100 г, 0,29 ммоль) і NEt₃ (0,087 г, 0,85 ммоль) розчинили в діоксані (5 мл) і перемішували реакційну суміш при 60 °C протягом 30 хв. По краплям додавали 2-хлоро-N,N-диметилацетамід (0,036 г, 0,29 ммоль) при 0 °C і перемішували отриману суміш при кімнатній температурі протягом 12 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і EtOAc (50 мл), водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 250×19 мм, 5 мкм, 14 мл за хв, градієнт 20 % (протягом 0,01 хв), 40 % (протягом 36,00 хв), 100 % (протягом 44,00 хв), після чого 20 % (протягом 52,00 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрил/вода] з отриманням етил(S)-2-(4-(1-(2-(диметиламіно)-2-оксоетил)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-72 Ізомер 1 (0,002 г, 1,6 %) у вигляді жовтої смоли і етил (S)-2-(4-(1-(2-(диметиламіно)-2-оксоетил)піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-72 Ізомер 2 (0,002 мг, 1,6 %) у вигляді жовтої смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ае

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування, зняття Вос-захисту і утворення сечовини/аміду, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-76, етил-2-{4-[2-(метилкарбамоїл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



До розчину трет-бутил-1-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (135 мг, 0,45 ммоль) і етил-3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (88 мг, 0,890 ммоль) в ДХМ (5 мл) додали Ti(OⁱPr)₄ (0,40 мл, 1,34 ммоль) при 0 °C і перемішували реакційну суміш протягом 1 год. До реакційної суміші порціями додали Na(OAc)₃BH (283 мг, 1,34 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 2 год. По закінченню реакційну суміш погасили водн. насич. NaHCO₃ і екстрагували ДХМ (3 × 30 мл). Органічні фази об'єднали і промили насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії [нормально-фазова, силікагель (100-200 меш), градієнт від 5 до 10 % метанол в ДХМ] з отриманням трет-бутил 1-(1-(6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]октан-2-іл)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (35 мг, 75 %) у вигляді безбарвної рідини.

МС (ESI +ve): 484

До розчину трет-бутил 1-(1-(6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]октан-2-іл)піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (290 мг, 0,61 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) повільно додали HCl в діоксані (4 М, 5 мл) при 0 °С і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 5 год. Розчинник випарували у вакуумі. Твердий залишок розтерли з діетиловим етером з отриманням

етил 2-(4-(ізоіндолін-1-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат гідрохлориду (250 мг, сирого) у вигляді білої твердої речовини з металічним відтінком.

МС (ESI +ve): 384

¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆) δ: 1,15 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 1,16 - 1,26 (м, 1H), 1,70 - 1,90 (м, 5H), 1,95 - 2,28 (м, 5H), 3,49 - 3,72 (м, 4H), 3,60 - 3,72 (м, 4H), 3,98 - 4,15 (м, 2H), 4,13 (к, J = 6,9 Гц, 2H), 4,45 - 4,59 (м, 2H), 7,37 - 7,49 (м, 5H), 9,54, 10,19 (2 уш.с., 2H).

До розчину етил 2-(4-(ізоіндолін-1-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат гідрохлориду (240 мг, 0,40 ммоль) в ДХМ (5 мл) додали DIPEA (0,43 мл, 2,38 ммоль) при 0 °С. До даної реакційної суміші додали метилкарбамоїлхлорид (67 мг, 0,72 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш погасили водою (10 мл) і водн. фазу екстрагували ДХМ (2 × 20 мл). Органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою колонкової флеш-хроматографії [нормально-фазова, силікагель (100-200 меш), градієнт від 5 до 10 % метанол в ДХМ] з отриманням етил 2-(4-(2-(метилкарбамоїл)-ізоіндолін-1-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді суміші діастереомерів (130 мг, 48 %) у вигляді смолоподібної рідини.

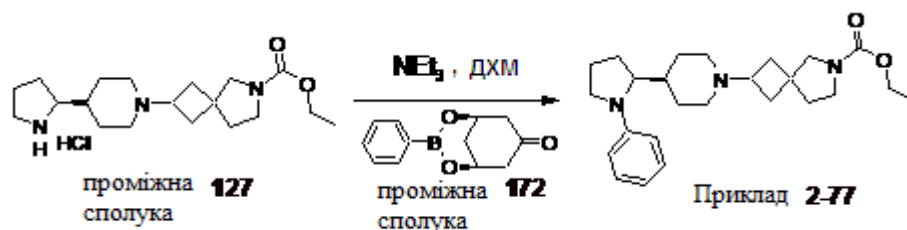
РХ/МС (Спосіб М): m/z 441 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,97 і 1,99 хв, активні в ультрафіолетовому світлі.

¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆) δ: 1,15 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 1,16 - 1,26 (м, 4H), 1,49 - 1,90 (м, 5H), 1,91 - 2,01 (м, 2H), 2,62 (д, J = 3,9 Гц, 3H), 2,70 - 2,90 (м, 2H), 3,09 - 3,25 (м, 4H), 3,97 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 4,45 - 4,59 (м, 2H), 5,01 - 5,09 (м, 1H), 6,27 (уш.с., 1H), 7,22 - 7,32 (м, 4H).

Розділення діастереомерів здійснювали з використанням препаративної ВЕРХ (73,0 мг введено, напівпрепаративна ВЕРХ система Gilson, включаючи двохпоршневий насоси 331 і 332, детектор на діодній матриці 171 і систему дозування рідин GX-271, Розчинники: водний = вода + 0,2 % аміаку (28 % розчин аміаку) і органічний = ацетонітрил, Градієнт: 20-50 % органічного в водному, Швидкість потоку: 30 мл/хв, колонка: Gemini-NX, C18, 5 мк, 100 × 30 мм), даючи етил 2-(4-(2-(метилкарбамоїл)-ізоіндолін-1-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат Приклад 2-76 Ізомер 1 (8,99 мг, 12,3 %) у вигляді безбарвної смоли і етил 2-(4-(2-(метилкарбамоїл)-ізоіндолін-1-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат Приклад 2-76 Ізомер 2 (10,9 мг, 14,9 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для Ізомеру 1 і Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях af

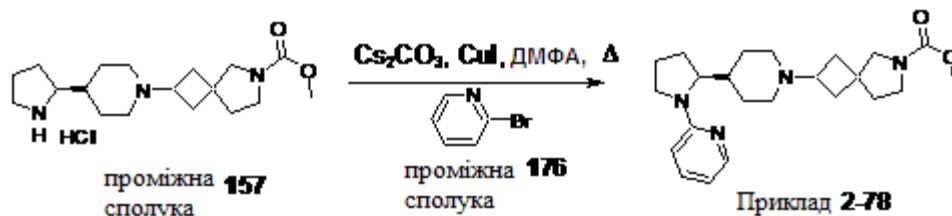
Типовий метод арилювання піролідину, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-77, етил 2-{4-[(2S)-1-фенілпіролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил 2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,100 г, 0,27 ммоль) розчинили в ДХМ (5 мл) і додали триетиламін (54 мг, 0,54 ммоль) з наступним додаванням (1R,5S)-3-феніл-2,4-діокса-3-борабіцикло[3.3.1]нонан-7-ону (див. J. Luo et al. Tetrahedron Letters 54 (2013), 4505-4508, 58 мг, 0,53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год, після чого розділили між H₂O (70 мл) і ДХМ (100 мл). Водну фазу додатково екстрагували ДХМ (2 × 50 мл) і органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), розчинник видалили і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 × 19 мм, 5 мкм, 15,0 мл за хв, градієнт від 0 до 30 % (протягом 21,0 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрилі і 0,1 % аміаку в воді з отриманням етил 2-{4-[(2S)-1-фенілпіролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-77 Ізомер 1 (10 мг, 13 %) у вигляді смоли, і етил 2-{4-[(2S)-1-фенілпіролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-77 Ізомер 2 (10 мг, 13 %) у вигляді смоли. Дані для ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ag

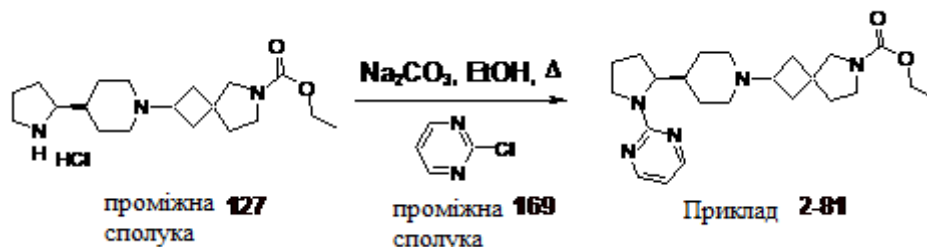
Типовий метод арилювання гетероциклами сполук, що містять піролідін, використовуючи цезій карбонат і купрум йодид в ДМФА, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-78, метил 2-{4-[(2S)-1-(піридин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів метил 2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,120 г, 0,37 ммоль), Cs₂CO₃ (0,361 г, 1,1 ммоль) і CuI (0,105 г, 0,50 ммоль) розчинили в ДМФА (5 мл) і перемішували при кімн. темп. протягом 30 хв. Після чого додали 2-бромопіридин (0,058 г, 0,37 ммоль) і перемішували отриману суміш при 100 °C протягом 18 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і EtOAc (50 мл). Водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), розчинник видалили за допомогою концентрування і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 150×19 мм, 5 мкм, 13 мл за хв, градієнт від 40 до 100 % (протягом 20 хв), 0,1 % аміак в ацетонітрил/вода] з отриманням метил 2-{4-[(2S)-1-(піридин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-78 Ізомер 1 (0,011 г, 2 %) у вигляді смоли, і метил 2-{4-[(2S)-1-(піридин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 2-78 Ізомер 2 (0,09 мг, 2 %) у вигляді смоли. Дані для ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ah

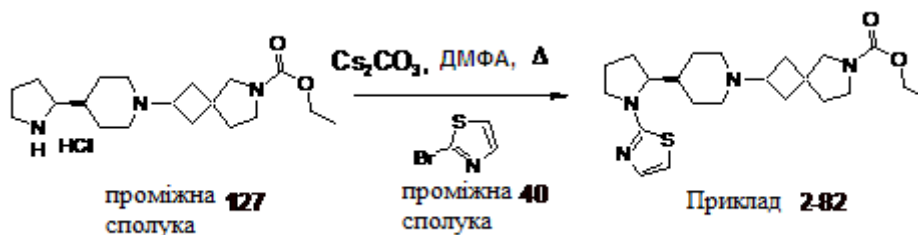
Типовий метод арилювання гетероциклами сполук, що містять піролідін, використовуючи натрій карбонат в етанолі, як проілюстровано на прикладі отримання Прикладу 2-81, етил 2-{4-[(2S)-1-(піримідин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил 2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl (0,100 г, 0,29 ммоль) і Na₂CO₃ (0,092 г, 0,87 ммоль) розчинили в етанолі (10 мл) і перемішували при кімн. темп. протягом 30 хв. Після чого додали 2-хлоропіримідин (0,034 г, 0,29 ммоль) при 0 °C. Отриману реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 6 год. Реакційну суміш концентрували і додали дихлорометан. Суміш відфільтрували і фільтрат концентрували і очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (X Bridge, C-18, 150×19 мм, 5 мкм, 15 мл за хв, градієнт 38 % (протягом 0,01 хв), 42 % (протягом 15,00 хв), 100 % (протягом 19,00 хв), після чого 38 % (протягом 23,00 хв), 0,1 % аміак в ацетонітрил/вода] з отриманням етил-2-{4-[(2S)-1-(піримідин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-81 Ізомер 1 (0,031 г, 25 %) у вигляді смоли, і етил 2-{4-[(2S)-1-(піримідин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат, Приклад 2-81 Ізомер 2 (0,017мг, 14 %) у вигляді смоли. Дані для ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ai

Типовий метод арилювання гетероциклами сполук, що містять піролідін, використовуючи цезій карбонат в ДМФА, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-82, етил-2-{4-[(2S)-1-(1,3-тіазол-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

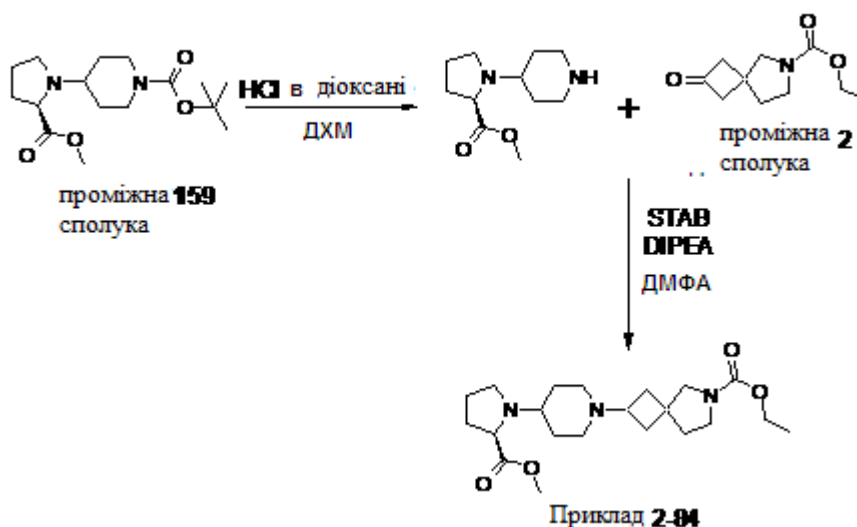


Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. HCl, проміжної сполуки 127, (100 мг, 0,27 ммоль) розчинили в ДМФА (5 мл) і
 5 додали Cs₂CO₃ (260 мг, 0,81 ммоль), з наступним додаванням 2-бромотіазолу (58 мг, 0,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 16 год. Реакційну суміш розділили між H₂O (70 мл) і EtOAc (50 мл). Водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), розчинник видалили шляхом концентрування і залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (CHIRALPAK
 10 AD-H, C-18, 250 × 19 мм, 5 мкм, 15,0 мл за хв, градієнт від 0 до 30 % (протягом 21,0 хв), 0,1 % аміаку в ацетонітрилі і 0,1 % аміаку в воді з отриманням етил-2-{4-[(2S)-1-(1,3-тіазол-2-іл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-82 Ізомер 1 (20 мг, 18 %) у вигляді безбарвної смоли, і етил 2-{4-[(2S)-1-(1,3-тіазол-2-іл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-82 Ізомер 2 (6 мг, 6 %) у
 15 вигляді безбарвної смоли. Дані для Ізомеру 1 і Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ај

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом зняття захисту і відновлювальних амінувань, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-84, етил 2-{4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

20



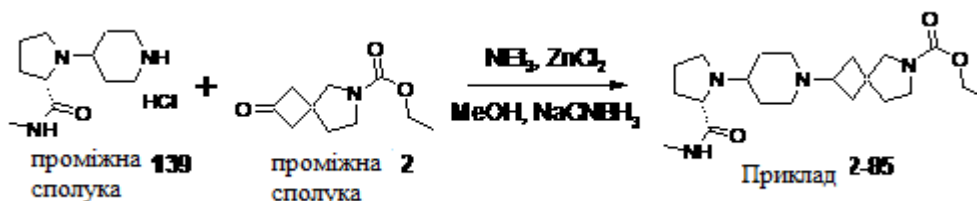
трет-Бутил 4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (0,396 г, 1,26 ммоль) розчинили в ДХМ (1 мл), з наступним додаванням по краплям HCl в діоксані (3 мл, 4,0 М р-н.). Отриману реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год, розчинники видаляли у вакуумі і залишок використовували в наступній стадії без додаткової очистки.

Метил 1-піперидин-4-іл-D-пролінат. HCl (0,358 г, 1,26 ммоль) і етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,266 г, 1,26 ммоль) розчинили в ДМФА (4 мл) при кімн. темп. і додали DIPEA (0,435 мл, 2,510 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 3 год. Після чого додали STAB (0,533 г, 2,518 ммоль) і перемішували реакційну суміш в атмосфері азоту при кімн.темп. протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі і препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX C18, 100 × 30 мм, елюючи від 25 до 45 % MeCN/0,2 % аміаку в H₂O (об.) при 18 мл/хв і збираючи фракції при 210 нм з отриманням Прикладу 2-84 Ізомеру 1 етил 2-{4-[(2R)-2-

(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (18,4 мг, 4 %) у вигляді безбарвного масла і Прикладу 2-84 Ізомеру 2, етил 2-{4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (13,9 мг, 3 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

5 Шлях ак

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-85, етил 2-{4-[(2S)-2-(метилкарбамоїл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



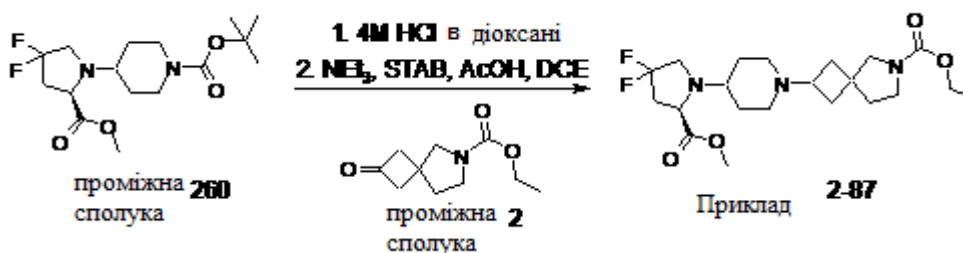
10

(S)-N-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідин-2-карбоксамід дигідрохлорид (0,2 г, 0,94 ммоль), NEt₃ (0,75 мл, 5,0 ммоль), 6-(етоксикарбоніл)-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-8-ілій (0,188 г, 0,93 ммоль) і ZnCl₂ (30 мг, 0,02 ммоль) розчинили в MeOH (15,00 мл) в атмосфері азоту і перемішували протягом 1 год при 50-60 °С. Порціями додали NaCNBH₃ (0,069 г, 1,0 ммоль) при 0-10 °С і перемішували реакційну суміш протягом 3 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш розділили між EtOAc (2 × 50 мл) і водою (30 мл), органічні фази об'єднали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинник видалили в вакуумі і сирий продукт очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [обернено-фазова ВЕРХ (X-Bridge PREP C18, 250 × 19 мм, 5 мкм, 15 мл за хв, градієнт від 30 до 100 % (протягом 22 хв), після чого 100 % (2 хв), 0,1 % NH₃ в ацетонітрилі з отриманням Прикладу 2-85 Ізомер 1, етил (S)-2-{4-(2-(метилкарбамоїл)піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,09 г, 24,32 %) у вигляді білої твердої речовини і Прикладу 2-85 Ізомер 2, етил (S)-2-{4-(2-(метилкарбамоїл)піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,089 г, 24,10 %) у вигляді білої твердої речовини. Дані для ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

25 Шлях ар

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом зняття захисту і відновлювального амінування натрій тριαцетоксиборогідридом, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-87, етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

30



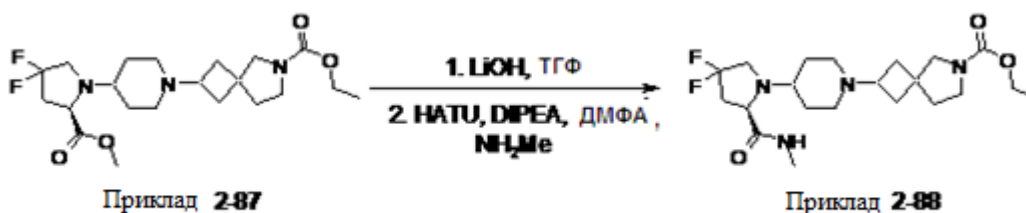
трет-бутил 4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-карбоксилат (0,36 г, 1,03 ммоль) розчинили в 4,0M HCl в діоксані (10 мл) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом 6 год. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок використовували в наступній стадії без додаткової очистки. Сиру реакційну суміш і етил 2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,243 г, 1,233 ммоль) розчинили в DCE (10 мл) при кімн. темп. і додали Et₃N (0,249 г, 2,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш охолодили до кімн. темп., додали льодяну оцтову кислоту (0,114 г, 1,90 ммоль) і STAB (0,784 г, 3,69 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при 50 °С в атмосфері азоту. До охолодженої реакційної суміші додали воду (2 мл) і видалили розчинники у вакуумі. Залишок розділили між ДХМ (15 мл) і насич. NaHCO₃ (водн.) (15 мл), водну фазу промили ДХМ (2 × 15 мл). Органічні фази об'єднали і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора Biotage. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили за

45

допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г 40-63 мкм, 60Å, 12 мл за хв, градієнт від 1 до 10 % MeOH/ДХМ]). Залишок додатково очистили за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 20 до 50 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % NH₃/H₂O) в H₂O] і збираючи фракції при 210 нм) з отриманням етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-87 Ізомер 1 (0,020 г, 4,5 %) і етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-87 Ізомера 2 (0,020 г, 4,5 %). Дані для ізомера 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ат

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом зняття захисту і утворення аміду, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-88, етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метилкарбамоїл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



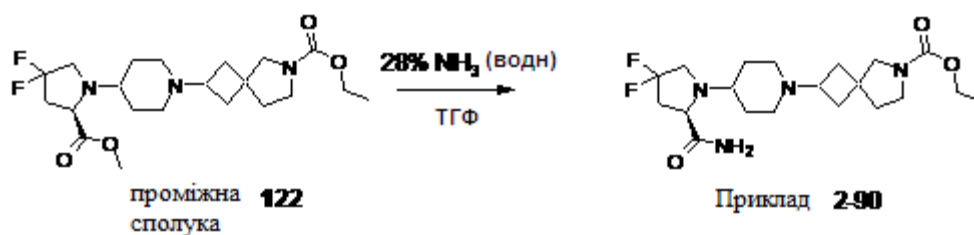
Суміш діастереомерів етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-87, (0,400 г, 0,932 ммоль) розчинили в ТГФ (8 мл) і додали 1М LiOH (водн.) (1,9 мл), реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш нейтралізували, використовуючи 2,0М розчин HCl і видалили розчинники у вакуумі. Залишок піддали азеотропній перегонці з толуеном з отриманням 1-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-іл}-4,4-дифлуоро-D-пролін (0,440 г, 100 %) у вигляді жовтої склоподібної речовини.

РХ/МС (Спосіб С): m/z 416 (M+H)⁺ (ES⁺) при 0,71 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

1-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-іл}-4,4-дифлуоро-D-пролін (0,193 г, 0,466 ммоль) розчинили в безводному ДМФА (5 мл) і додали HATU (0,533 г, 1,398 ммоль), 2,0М розчин метиламіну в ТГФ (2,3 мл, 2,33 ммоль) і DIPEA (0,301 г, 2,33 ммоль), реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімн. темп. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок розділили між ДХМ (20 мл) і насич. NaHCO₃ (водн.) (20 мл), водну фазу екстрагували ДХМ (2 × 5 мл). Органічні фази об'єднали, промили насиченим водним розчином натрій хлориду (20 мл) і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора Biotage. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г 40-63 мкм, 60Å, 12 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH/ДХМ]). Залишок додатково очистили за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 20 до 50 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % NH₃/H₂O) в H₂O] і збираючи фракції при 210 нм) з отриманням етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метилкарбамоїл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-88 Ізомер 1, (0,038 г, 18 %) у вигляді безбарвного масла і етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метилкарбамоїл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-88 Ізомер 2, (0,037 г, 18 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ап

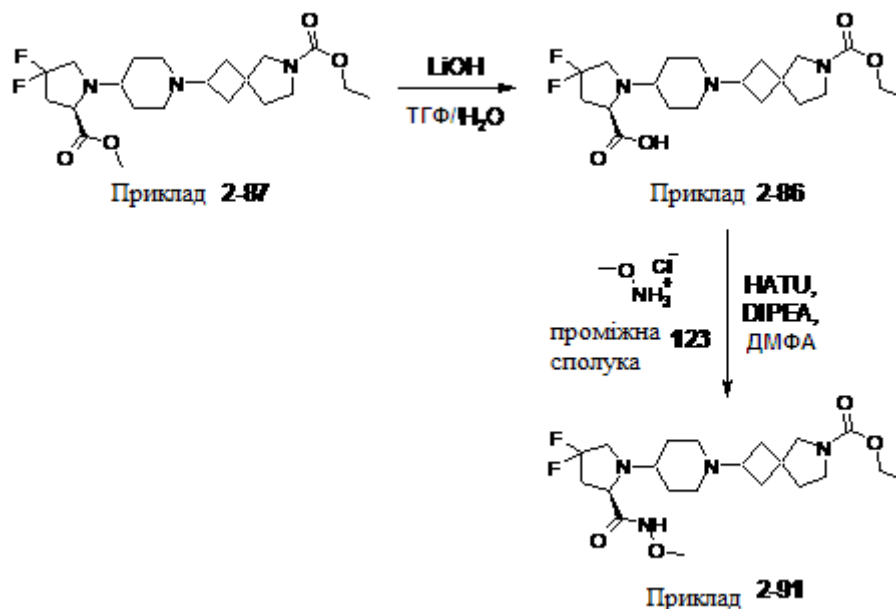
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом утворення аміду, як проілюстровано на прикладі отримання Прикладу 2-90, етил-2-{4-[(2R)-2-карбамоїл-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил 2-{4-[(2R)-2-метоксикарбоніл-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (456 мг, 1,062 ммоль) розчинили в ТГФ (1 мл) і додали до 28 % розчину NH_3 (9 мл) при 60 °C і перемішували реакційну суміш протягом 18 год. Реакційну суміш нейтралізували за допомогою 1М $\text{HCl}_{(\text{водн.})}$ розбавили ДХМ (25 мл) і промили H_2O (2 × 25 мл), промили об'єднані водні фази ДХМ (25 мл), об'єднані органічні фази промили насиченим водним розчином натрій хлориду (25 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням помаранчевого масла (0,290 г, 65 %). Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX C18, 100 × 30 мм, елюючи від 20 до 45 % $\text{MeCN}/0,2$ % аміаку в H_2O (об.) при 18 мл/хв і збираючи фракції при 210 нм з отриманням Прикладу 2-90 Ізомеру 1 етил-2-{4-[(2R)-2-карбамоїл-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (16,8 мг, 4 %) у вигляді безбарвного масла і Прикладу 2-90 Ізомеру 2, етил-2-{4-[(2R)-2-карбамоїл-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (12,4 мг, 3 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ао

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом гідролізу і утворення аміду, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-91, етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбамоїл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



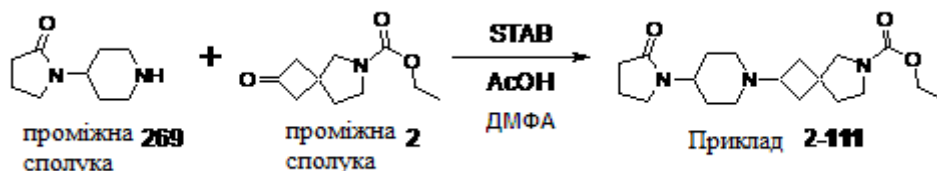
Суміш діастереомерів етил 2-{4-[(2R)-2-метоксикарбоніл-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (230 мг, 0,536 ммоль) розчинили в ТГФ (6,5 мл) і 1,0М розчину LiOH (1,1 мл, 1,1 ммоль) при кімн. темп. і перемішували реакційну суміш протягом 18 год. Леткі компоненти видалили у вакуумі і сполуку використовували без додаткової очистки.

1-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-іл}-4,4-дифлуоро-D-пролін (125 мг, 0,300 ммоль) розчинили в ДМФА (1 мл) з наступним додаванням HATU (228 мг, 0,60 ммоль) і

DIPEA (0,260 мл, 1,50 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хвилин з наступним додаванням метоксиамін гідрохлориду (25 мг, 0,30 ммоль) і перемішували отриману реакційну суміш при кімн.тем. протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, після чого розділили між насиченим NaHCO_3 (водн.) (50 мл) і ДХМ (50 мл), водну фазу додатково екстрагували ДХМ (2 × 50 мл), органічні фази об'єднали, промили насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл) і пропустили через фазний сепаратор Biotage. Леткі компоненти видалили у вакуумі з отриманням помаранчевого масла (0,102 г, 77 %). Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX C18, 100 × 30 мм, елюючи від 20 до 50 % MeCN/0,2 % аміаку в H_2O (об.) при 18 мл/хв і збираючи фракції при 210 нм з отриманням Прикладу 2-91 Ізомеру 1 етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбамоїл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (12,2 мг, 4 %) у вигляді безбарвного масла і Прикладу 2-91 Ізомеру 2, етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбамоїл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (7,2 мг, 3 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях ар

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом зняття захисту і відновлювального амінування натрій триацетоксидоборогідридом, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-111, етил 2-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

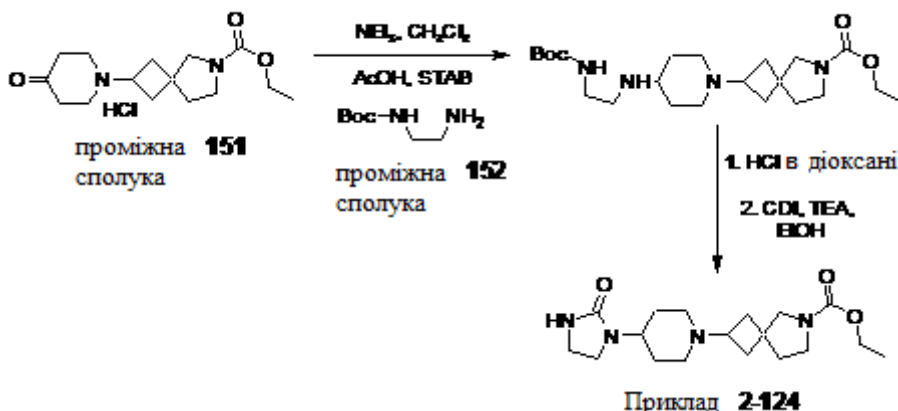


1-Піперидин-4-іл-піролідін-2-он (0,200 г, 1,19 ммоль) і етил 2-оксо-6-азаспіро [3.4]октан-6-карбоксилат (0,212 г, 1,14 ммоль) розчинили в ДМФА (6 мл) при кімн. темп., реакційну суміш перемішували при 40 °С в атмосфері азоту протягом 3 год. Реакційну суміш охолодили до кімн. темп., додали STAB (0,630 г, 2,97 ммоль) і льодяну оцтову кислоту (0,071 г, 1,189 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при 40 °С в атмосфері азоту. До охолодженої реакційної суміші додали воду (2 мл) і видалили розчинники у вакуумі. Залишок розділили між ДХМ (15 мл) і насич. NaHCO_3 (водн.) (15 мл), водну фазу промили ДХМ (2 × 15 мл). Органічні фази об'єднали і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора Biotage. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г 40-63 мкм, 60Å, 12 мл за хв, градієнт від 1 до 10 % MeOH/ДХМ]). Залишок додатково очистили за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 20 до 35 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$) в H_2O] і збираючи фракції при 210 нм) з отриманням етил 2-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-111 Ізомер 1, (0,008 г, 2 %) у вигляді безбарвного масла і етил 2-[4-(2-оксопіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-111 Ізомер 2, (0,009 г, 2 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Якщо використаний у відновлювальному амінуванні амін містить іншу аміногрупу, що захищена стандартними захисними групами, такими як BOC або Cbz), тоді можуть бути використані стандартні способи зняття даних захисних груп після того, як проведено відновлювальне амінування, щоб дозволити додаткову функціоналізація цільової сполуки.

Шлях аq

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування, зняття Boc захисту і утворення сечовини, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-124, етил 2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



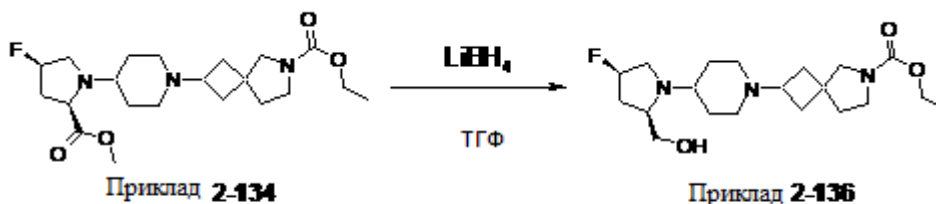
Етил 2-(4-оксопіперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат гідрохлорид (0,316 г, 1,00 ммоль) і трет-бутил-(2-аміноетил)карбамат (0,320 г, 2,00 ммоль) розчинили в ДХМ (10 мл) під N₂ при кімн. темп., NEt₃ (0,15 мл, 1,10 ммоль) додали і реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 0,5 год. Додали оцтову кислоту (0,13 мл, 2,20 ммоль), перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом 2 год, додали STAB (0,530 г, 2,50 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Реакційну суміш погасили шляхом додавання NaHCO₃ (насич. водн.) (30 мл), екстрагували ДХМ (4 × 25 мл), об'єднані фази ДХМ пропустили через фазний сепаратор Biotage і концентрували у вакуумі з отриманням сирого етил 2-[4-((2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)аміно)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді суміші діастереомерів, яку використовували без будь-якої додаткової очистки.

PX/MS (Спосіб D): m/z 425 (M+H)⁺ (ES⁺), при 1,30 і 1,35 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі.

Сирий етил 2-[4-((2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)етил)аміно)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,424 г, 1,00 ммоль) розчинили в CH₂Cl₂ (10 мл), додали 4 M хлороводень в діоксані (1,25 мл, 5,0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом ночі. Леткі компоненти видалили у вакуумі, залишок розчинили в EtOH (10 мл), додали NEt₃ (1,40 мл, 10,0 ммоль) і CDI (0,244 г, 1,50 ммоль) і нагріли суміш до кипіння і витримали протягом ночі. Розчинник видалили у вакуумі, залишок розділили між CH₂Cl₂ (20 мл) і водою (20 мл), і водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (4 × 20 мл). Об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі з отриманням сирого етил-2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді суміші діастереомерів. Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-N C18, 150 × 21 мм, елюючи від 25 до 45 % MeCN в 0,2 % NH₃/H₂O при 18 мл/хв і збираючи фракції при 210 нм з отриманням етил 2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Примітка 2-124 Ізомер 1, (0,008 г, 2,3 %) у вигляді безбарвної твердої речовини і етил-2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Примітка 2-124 Ізомер 2, (0,008 г, 2,3 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях а

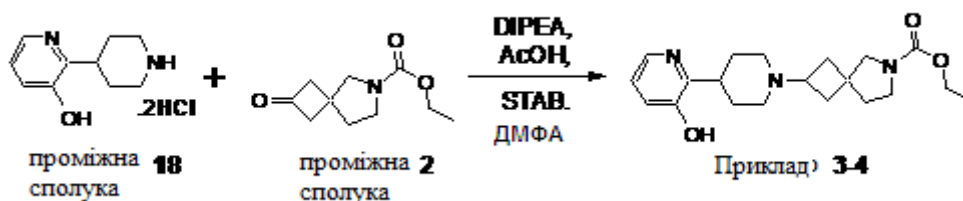
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлення естеру, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 2-136, етил-2-[4-((2R,4R)-4-флуоро-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Суміш діастереомерів етил-2-{4-[(2R,4R)-4-флуоро-2-(метоксикарбоніл) піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату (0,140 г, 0,341 ммоль) розчинили в безводному ТГФ (10 мл) і охолодили до 0 °С в атмосфері азоту. До реакційної суміші по краплям додавали 2,0М розчин літій борогідриду в ТГФ (1,02 мл, 1,023 ммоль) і після чого реакційну суміш залишили нагрітися до кімн. темп. протягом ночі. Реакційну суміш погасили насич. NaHCO₃ (водн.) (15 мл) і після чого екстрагували EtOAc (2 × 5 мл), органічні фази об'єднали і сушили (MgSO₄). Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г 40-63 мкм, 60Å, 12 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH/ДХМ]). Залишок додатково очистили за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 20 до 50 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % NH₃/H₂O) в H₂O] і збираючи фракції при 210 нм) з отриманням етил-2-{4-[(2R,4R)-4-флуоро-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-136 Ізомер 1, (2,99 мг, 0,23 %) у вигляді білої твердої речовини і етил 2-{4-[(2R,4R)-4-флуоро-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 2-136 Ізомер 2, (3,10 мг, 0,24 %) у вигляді білої твердої речовини. Дані для ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях as

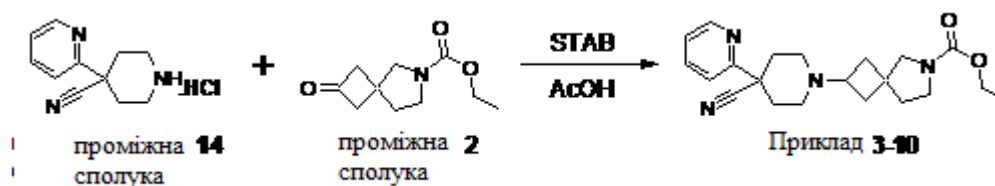
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування натрій триацетоксиборогідридом в ДМФА, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 3-4, етил 2-[4-(3-гідроксипіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



2-(Піперидин-4-іл)піридин-3-олу дигідрохлорид (0,20 г, 0,8 ммоль) і етил 2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,157 г, 0,8 ммоль) змішали в ДМФА (8 мл) при кімн. темп. Додали DIPEA (0,28 мл, 1,6 ммоль) і AcOH (0,07 мл, 1,2 ммоль) з наступним додаванням STAB (0,34 г, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при кімн. темп. протягом ночі, після чого погасили шляхом додавання невеликої кількості MeOH і концентрували у вакуумі для видалення всіх розчинників. Залишок розчинили в суміші MeOH і ДХМ і концентрували у вакуумі на силікагелі для флеш-хроматографії (~10 мл). Отриманий порошок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å, 30 мл за хв, градієнт від 0 до 15 % розчинника А в ДХМ протягом 15 об'ємів колонки, де розчинник А являє собою 10 % (7 М NH₃/MeOH) в MeOH]) з отриманням сирої суміші діастереомерів (0,258 г). Дану суміш розчинили в MeOH, додали невелику кількість 28 % NH₃/H₂O (~0,1 мл), і очистили розчин за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 15 до 25 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % NH₃/H₂O) в H₂O] і збираючи фракції при 230 нм з отриманням етил 2-[4-(3-гідроксипіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 3-4 Ізомер 1, (0,034 г, 12 %) і етил 2-[4-(3-гідроксипіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат, Приклад 3-4 Ізомер 2, (0,052 г, 18 %). Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях at

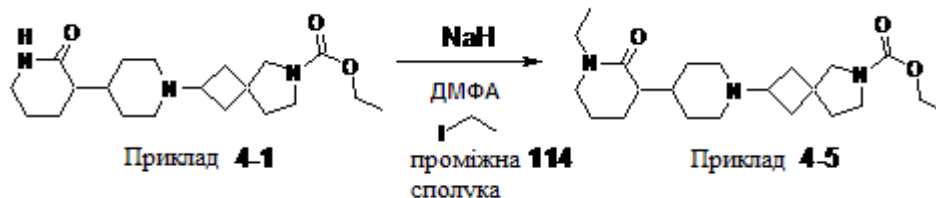
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування натрій триацетоксиборогідридом, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 3-10, етил-2-[4-ціано-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



4-(Піридин-2-іл)піперидин-4-карбонітрил гідрохлорид (0,187 г, 1,0 ммоль) і етил 2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,197 г, 1,0 ммоль) розчинили в ДХМ (10 мл) під N₂ при кімн. темп. і додали NEt₃ (0,15 мл, 1,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год, додали оцтову кислоту (0,13 мл, 2,2 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом 3 год. додали STAB (0,636 г, 3,0 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Реакційну суміш погасили шляхом додавання NaHCO₃ (насич. водн.) (30 мл), екстрагували ДХМ (4 × 25 мл) і об'єднані фази ДХМ пропустили через фазний сепаратор Biotage. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å, 40 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH в ДХМ) з отриманням нероздільної суміші діастереомерів етил 2-[4-ціано-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-N C18, 150 × 21 мм, елюючи від 25 до 65 % MeOH/H₂O при 18 мл/хв і збираючи фракції при 210 нм з отриманням етил-2-[4-ціано-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 3-10 Ізомер 1, (0,012 г, 3 %) у вигляді безбарвної твердої речовини і етил 2-[4-ціано-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 3-10 Ізомер 2, (0,014 г, 4 %) у вигляді безбарвної твердої речовини. Дані для обох Ізомерів наведені в Таблиці 3.

Шлях au

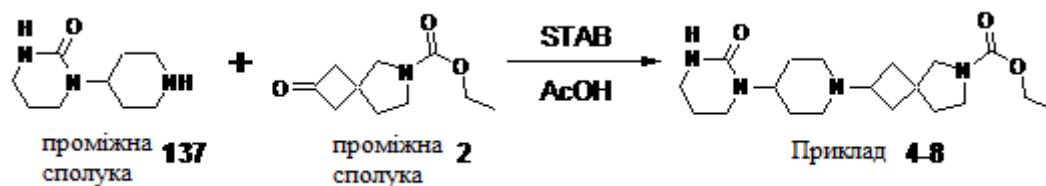
Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом алкілювання, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 4-5, етил-2-(1-етил-2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



Етил-2-(2-оксо-[3,4'-біпіперидин]-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат, Приклад 4-1, (0,2 г, 0,55 ммоль), розчинили в ДМФА (3мл) і охолодили до 0-5 °С. Додали натрію гідрид (0,080 г, 1,6 ммоль) і йодоетан (0,139 г, 0,8 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш погасили водою (50 мл), екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), і об'єднані органічні фази сушили над (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням сирого етил 2-(1-етил-2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату у вигляді суміші діастереомерів. Сирий продукт очистили за допомогою препаративної ВЕРХ [X-Bridge C18 (150 X 19 мм, 5 мкм, 17 мл за хв, градієнт від 27 до 100 % (протягом 30 хв), після чого 100 % (4 хв), 0,1 % NH₃ в ацетонітрилі з отриманням етил 2-(1-етил-2-оксо-[3,4'-біпіперидин]-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 4-5 Ізомер-1 (0,011 г, 5,11 %) у вигляді безбарвної смоли і етил 2-(1-етил-2-оксо-[3,4'-біпіперидин]-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 4-5 Ізомер-2 (0,012 г, 5,80 %) у вигляді безбарвної смоли. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Шлях av

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування натрій триацетоксиборогідрид, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 4-8, етил 2-[4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

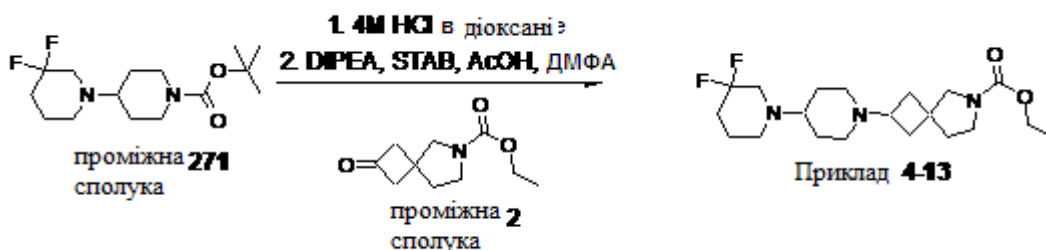


1-(Піперидин-4-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-он (0,183 г, 1,0 ммоль) і етил 2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,197 г, 1,0 ммоль) розчинили в ДХМ (10 мл) під N₂ при кімн. темп., додали оцтову кислоту (0,13 мл, 2,2 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом 3 год. Додали STAB (0,530 г, 2,5 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Реакційну суміш погасили шляхом додавання NaHCO₃ (насич. водн.) (30 мл), екстрагували ДХМ (4 × 25 мл) і об'єднані фази ДХМ пропустили через фазний сепаратор Biotage. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 25 г, 40-63 мкм, 60 Å, 40 мл за хв, градієнт від 0 до 10 % MeOH в ДХМ] з отриманням нероздільної суміші діастереомерів етил 2-[4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату. Препаративну ВЕРХ використовували для розділення діастереомерів, використовуючи колонку Phenomenex Gemini-N C18, 150 × 21 мм, елюючи від 15 до 30 % MeCN в 0,2 % NH₃/H₂O при 18 мл/хв і збираючи фракції при 210 нм з отриманням етил 2-[4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 4-8 Ізомер 1, (0,028 г, 7,7 %) у вигляді безбарвної твердої речовини і етил 2-[4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 4-8 Ізомер 2, (0,025 г, 6,9 %) у вигляді безбарвної твердої речовини.

Дані для обох Ізомерів наведені в Таблиці 3.

Шлях aw

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом зняття захисту і відновлювального амінування натрій триацетоксидоборгидридом, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 4-13, етил 2-(3,3-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату



трет-Бутил 3,3-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-карбоксилат (0,347 г, 1,14 ммоль) розчинили в 4,0M HCl в діоксані (5 мл) і перемішували реакційну суміш при кімн. темп. протягом ночі. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок використовували в наступній стадії без додаткової очистки. Сирю реакційну суміш і етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,212 г, 1,14 ммоль) розчинили в ДМФА (6 мл) при кімн. темп. і додали DIPEA (0,295 г, 2,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C в атмосфері азоту протягом 2 год. Реакційну суміш охолодили до кімн. темп., додали льодяну оцтову кислоту (0,068 г, 1,14 ммоль) і STAB (0,604 г, 2,85 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при 50 °C в атмосфері азоту. До охолодженої реакційної суміші додали воду (2 мл) і видалили розчинники у вакуумі. Залишок розділили між ДХМ (15 мл) і насич. NaHCO₃ (водн.) (15 мл), водну фазу промили ДХМ (2 × 15 мл). Органічні фази об'єднали і сушили, пропускаючи через картридж фазного сепаратора Biotage. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г 40-63 мкм, 60Å, 12 мл за хв, градієнт від 1 до 10 % MeOH/ДХМ]). Залишок додатково очистили за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 30 до 60 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де

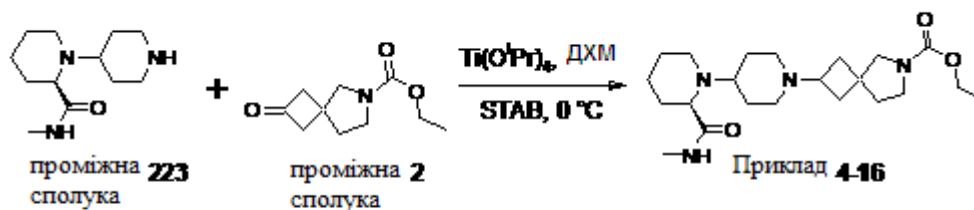
розчинник В являє собою 0,2 % (28 % $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$) в H_2O] і збираючи фракції при 210 нм) з отриманням етил-2-(3,3-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 4-13 Ізомера 1, (0,011 г, 2,6 %) у вигляді безбарвного масла і етил-2-(3,3-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 4-13 Ізомер 2, (0,005 г, 1,3 %)

5

Шлях ах

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом відновлювального амінування, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 4-16, етил 2-[(2R)-2-(метилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

10



До розчину (R)-N-метил-[1,4'-біпіперидин]-2-карбоксаміда (200 мг, 0,890 ммоль) і етил 3-оксо-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (175 мг, 0,890 ммоль) в ДХМ (7,5 мл), додали $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0,80 мл, 2,67 ммоль) при 0 °C і перемішували реакційну суміш протягом 1 год. До реакційної суміші порціями додали $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (562 мг, 2,67 ммоль) і перемішували при 0 °C протягом 2 год. По закінченню реакційну суміш погасили водн. насич. NaHCO_3 і екстрагували ДХМ (3 \times 30 мл). Органічні фази об'єднали і промили насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі. Залишок очистили за допомогою препаративної ВЕРХ (обернено-фазова, X BRIDGE, C-18, 19 \times 250 мм, 5 мк, градієнт від 10 до 90 % ACN в воді, що містить 5 мМ NH_4OAc , з отриманням 25 мг (7 %) етил 2-[(2R)-2-(метилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 4-16 Ізомер-1 і 25 мг (7 %) етил-2-[(2R)-2-(метилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату Приклад 4-16 Ізомер-2 у вигляді безбарвної напівтвердої речовини. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

15

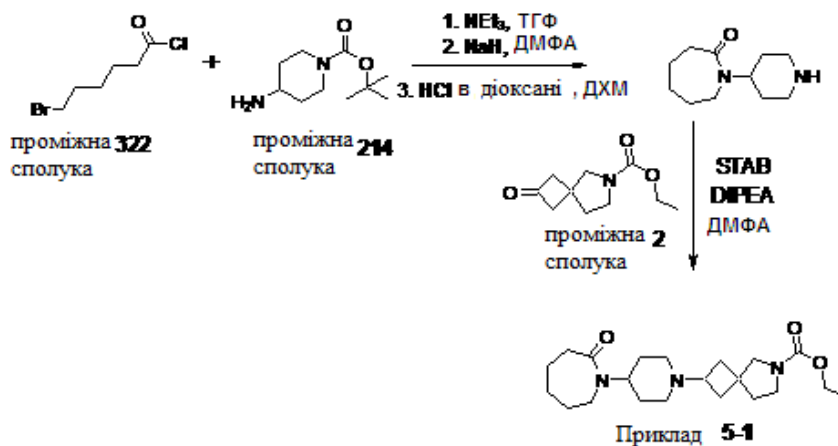
20

25

Шлях ау

Типовий метод одержання піперидинів реалізується шляхом алкілювання, циклізації і відновлювальних амінувань натрій триацетоксиборогідридом, як проілюстровано на прикладі одержання Прикладу 5-1, етил 2-[4-(2-оксоазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату

30



До розчину 4-аміно-1-Вос-піперидину (200 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (2 мл) додали триетиламін (0,153 мл, 1,1 ммоль) і 6-бромогексаноїлхлорид (0,168 мл, 1,098 ммоль) і мутну суспензію перемішували при кімн. темп. протягом 2 год. Розчинники видаляли у вакуумі, і залишок розділили між H₂O (15 мл) і EtOAc (25 мл), водну фазу екстрагували EtOAc (2 × 25 мл), органічні фази об'єднали, сушили над Na₂SO₄ і розчинник видалили у вакуумі з отриманням трет-бутил-4-[(6-бромогексаноїл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (378 мг, >99 %) у вигляді помаранчевого масла.

трет-бутил 4-[(6-бромогексаноїл)аміно]піперидин-1-карбоксилат (378 мг, 1,0 ммоль) розчинили в ДМФА (25 мл) і додали натрію гідрид (48 мг, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год, розчинник видалили у вакуумі і залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії (нормально-фазова, [картридж Biotage SNAP KP-sil 10 г, 40-63 мкм, 60Å, 25 мл за хв, від 1 до 10 % MeOH в ДХМ]) з отриманням трет-бутил 4-(2-оксоазепан-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (178 мг, 60 %). Залишок розчинили в ДХМ (1 мл), з наступним додаванням по краплям HCl в діоксані (3 мл, 4,0 М р-н.). Отриману реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 1 год. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок використовували в наступній стадії без додаткової очистки. 1-(піперидин-4-іл)азепан-2-он. HCl (0,182 г, 0,738 ммоль) і етил 2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат (0,155 г, 0,785 ммоль) розчинили в ДМФА (2 мл) при кімн. темп. і додали DIPEA (0,136 мл, 0,790 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімн. темп. протягом 3 год. Після чого додали STAB (0,332 г, 1,569 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі в атмосфері азоту при кімн. темп. Розчинники видаляли у вакуумі і залишок очистили за допомогою препаративної обернено-фазової ВЕРХ (колонка Phenomenex Gemini-NX 5 мкм C18 110A Axia, 100 × 30 мм, елюючи від 25 до 45 % MeCN/розчинник В протягом 14,4 хв при 30 мл/хв [де розчинник В являє собою 0,2 % (28 % NH₃/H₂O) в H₂O] і збираючи фракції при 210 нм) з отриманням етил-2-[4-(2-оксоазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 5-1 Ізомер 1 (6,2 мг, 2 %) у вигляді безбарвного масла і етил 2-[4-(2-оксоазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилату, Приклад 5-1 Ізомер 2 (3,9 мг, 1 %) у вигляді безбарвного масла. Дані для Ізомеру 2 наведені в Таблиці 3.

Таблиця 2

Характеристичні дані і комерційні джерела вихідних речовин і проміжних сполук

Проміжна сполука	Шлях	Назва	Дані
1		6-Вос-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан	комерційно доступна, CAS: 203661-71-6
2		етил-2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,27 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 2,08 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,94 - 3,17 (м, 4H), 3,49 - 3,59 (м, 4H), 4,15 (к, J = 7,0 Гц, 2H)
3		метил 2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	¹ H ЯМР: (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 2,06 - 2,15 (м, 2 H), 2,94 - 3,04 (м, 2 H), 3,05 - 3,17 (м, 2 H), 3,47 (тд, J = 6,8, 2,5 Гц, 2 H), 3,54 (д, J = 2,5 Гц, 2 H), 3,69 (с, 3 H)
4		2-флуороетил 2-оксо-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	PX/MC (Спосіб F): m/z 216 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,79 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
5		4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин дигідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 90747-46-9
6		4-(1-метилімідазол-2-іл)піперидин гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 1198420-89-1
7		4-(1H-піразол-5-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 278798-08-6
8		5-(піперидин-4-іл)-1H-піразол-1-іл-3-амін	комерційно доступна, CAS: 1325671-21-3

9		4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 640270-01-5
10		4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 1211527-48-8
11		4-(1H-пірол-1-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 169751-01-3
12		4-(1H-піразол-1-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 762240-09-5
13		4-(4-метил-1H-піразол-1-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 1211520-55-6
14		4-(Піридин-2-іл)піперидин-4-карбонітрил гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 767263-33-2
15		4-(1-Метилімідазол-2-іл)піперидин гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 1198420-89-1
16		4-(1H-1,2,4-Триазол-1-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 158655-26-6
17		4-(1H-1,2,4-Триазол-3-іл)піперидин гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 1417359-91-1
18		4-(1H-1,2,3-Триазол-1-іл)піперидин гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 690261-88-2
19		2-(піперидин-4-іл)піридин-3-ол дигідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 1260650-52-9
20		4-(5-хлор-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин трифлуорацетат	PX/MC (Спосіб C): m/z 200/202 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,33 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
21		4-(4,5-дихлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин трифлуорацетат	PX/MC (Спосіб C): m/z 234/236/238 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,53 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
22		4-(5-хлор-1H-імідазол-2-іл)піперидин дигідробромід	PX/MC (Спосіб C): m/z 186/188 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,92 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
23		4-(5-етил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 1432680-84-6
24		4-метил-4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піперидин гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 1361112-08-4
25		4-(4,5-дихлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин дигідробромід	m/z 220/222/224 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,54 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
26		2-(піперидин-4-іл)піримідин-4-амін дигідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 1461714-43-1
27		етил-4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 1198420-87-9
28		трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксилолан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 286961-14-6
29		2-5-бромо-1,2,4-тіадіазол	комерційно доступна, CAS: 43201-13-4
30	Шлях 1 і проміжні сполуки 28 і 29	5-(піперидин-4-іл)-1,2,4-тіадіазол	PX/MC (Спосіб G): m/z 170 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,761 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
31		4-(1H-тетразол-5-іл) піперидин	комерційно доступна, CAS: 112626-97-8
32		4-(1H-піразол-1-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 762240-09-5

33		4-[4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб F): m/z 220 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,16 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
34		4-(1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб G): m/z 178 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,90 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
35		2-бromo-1,4-диметил-1H-імідазол	комерційно доступна, CAS: 235426-30-9
36	Шлях 2 і проміжна сполука 35	4-(1,4-диметил-1H-імідазол-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридин	PX/MC (Спосіб G): m/z 178 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,80 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
37		4-[1-метил-4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин гідрохлоридна сіль	PX/MC (Спосіб F): m/z 234 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,48 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
38		4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 640270-01-5
39		2-бромоксазол	комерційно доступна, CAS: 125533-82-6
40		2-бромотіазол	комерційно доступна, CAS: 3034-53-5
41	Шлях 1 і проміжна сполука 39	4-(1,3-оксазол-2-іл)піперидин	PX/MC (Спосіб H): m/z 153 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 7,92 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
42	Шлях 1 і проміжна сполука 40	4-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин	PX/MC (Спосіб H): m/z 169 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 7,58 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
43		4-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піперидин	¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,78 - 1,90 (м, 2H), 1,99 - 2,16 (м, 2H), 2,70 - 2,85 (м, 2H), 3,02 - 3,16 (м, 1H), 3,16 - 3,27 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), NH не спостерігали
44		4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піперидин	PX/MC (Спосіб H): m/z 168 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,80 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
45		трет-бутил 4-формілпіперидин-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 137076-22-3
46		трет-бутил-4-[4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб F): m/z 320 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,16 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
47		4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-4-ола гідрохлоридна сіль	PX/MC (Спосіб G): m/z 168 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,46 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
48		4-(1H-імідазол-2-іл)-4-метоксипіперидин гідрохлоридна сіль	PX/MC (Спосіб G): m/z 182 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,87 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
49		4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-4-ола гідрохлоридна сіль	PX/MC (Спосіб G): m/z 182 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,09 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

50		4-метокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин гідрохлоридна сіль	PX/MC (Спосіб G): m/z 196 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,35 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
51		(S)-Трет-бутил-2-(піперидин-4-іл)піролідін-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 1449131-15-0
52		(R)-Трет-бутил-2-(піперидин-4-іл)піролідін-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 1451390-44-5
53		Трет-бутил-2-(піперидин-4-іл)піролідін-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 929974-12-9
54		Пропіонілхлорид	комерційно доступна, CAS: 79-03-8
55		Метилхлороформіат	комерційно доступна, CAS: 79-22-1
56		Етилхлороформіат	комерційно доступна, CAS: 541-41-3
57		Метиламіноформілхлорид	комерційно доступна, CAS: 6452-47-7
58		Диметиламіноформілхлорид	комерційно доступна, CAS: 79-44-7
59		Циклопропанкарбонілхлорид	комерційно доступна, CAS: 4023-34-1
60		Циклобутанкарбонілхлорид	комерційно доступна, CAS: 5006-22-4
61		Ацетилхлорид	комерційно доступна, CAS: 75-36-5
62		Етил-2,2,2-трифлуорацетат	комерційно доступна, CAS: 383-63-1
63		Оцтовий ангідрид	комерційно доступна, CAS: 108-24-7
64		3-йодо-2-метоксипіридин	комерційно доступна, CAS: 112197-15-6
65	Шлях 3 і проміжні сполуки 28 і 64	3-(піперидин-4-іл) піридин-2-ол	¹ H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,70 - 2,00 (м, 4H), 2,84 - 3,15 (м, 3H), 3,32 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 7,00 (дд, J = 7,3 і 5,2 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,3 і 1,5 Гц, 1H), 8,06 (дд, J = 5,2 і 1,5 Гц, 1H), 8,93 - 9,39 (м, 2H)
66	Шлях 4 і проміжні сполуки 28 і 64	2-метокси-3-(піперидин-4-іл)піридин	PX/MC (Спосіб F): m/z 193 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 6,19 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
67		5-бромо-2-метокси-4-метилпіридин	комерційно доступна, CAS: 164513-39-7
68		5-бромо-2-метокси-3-метилпіридин	комерційно доступна, CAS: 760207-87-2
69	Шлях 5 і проміжна сполука 65	3,4'-біпіперидин-2-он	PX/MC (Спосіб F): m/z 183 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,32 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
70		4-(піперидин-4-іл)піримідин-2-амін	комерційно доступна, CAS: 1211532-88-5
71	Шлях 4 і проміжні сполуки 28 і 67	2-метокси-4-метил-5-(піперидин-4-іл)піридин	PX/MC (Спосіб F): m/z 207 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,44 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

72	Шлях 4 і проміжні сполуки 28 і 68	2-метокси-3-метил-5-(піперидин-4-іл)піридин	PX/MC (Спосіб F): m/z 207 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,59 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
73		4-(4-метил-1H-піразол-1-іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 1211520-55-6
74		4-Ізоксазол-3-іл-піперидин	комерційно доступна, CAS: 1060814-32-5
75		N-[(бензилокси)карбоніл]-N-метилгліцин	комерційно доступна, CAS: 39608-31-6
76		Метоксиамін гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 593-56-6
77		Ізопропіламін	комерційно доступна, CAS: 75-31-0
78		2,2,2-Трифлуороетиламін	комерційно доступна, CAS: 753-90-2
79		Азетидин	комерційно доступна, CAS: 503-29-7
80		Морфолін	комерційно доступна, CAS: 110-91-8
81		циклопропіламін	комерційно доступна, CAS: 765-30-0
82		Циклобутиламін	комерційно доступна, CAS: 2516-34-9
83		2-метоксиетиламін	комерційно доступна, CAS: 109-85-3
84		Піролідин	комерційно доступна, CAS: 123-75-1
85		N,O-диметилгідроксиламін гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 6638-79-5
86		1-метилциклобутан-1-амін гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 174886-05-6
87		3-аміно-3-метилоксетан	комерційно доступна, CAS: 874473-14-0
88		3,3-дифлуоропіролідин гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 163457-23-6
89		3,3-дифлуороциклобутанамін гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 637031-93-7
90		3,3-дифлуороазетидин гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 288315-03-7
91		трет-Бутилкарбазат	комерційно доступна, CAS: 870-46-2
92		циклобутанол	комерційно доступна, CAS: 2919-23-5
93		2-флуороетиламін гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 460-08-2
94		2,2-дифлуороетиламін	комерційно доступна, CAS: 430-67-1
95		метоксиацетилхлорид	комерційно доступна, CAS: 38870-89-2
96		2-флуороетилхлороформіат	комерційно доступна, CAS: 462-27-1
97		2,2,2-трифлуороетилхлороформіат	комерційно доступна, CAS: 27746-99-2
98		метилхлороформіат	комерційно доступна, CAS: 18369-83-0
99		2-метоксиетанол	комерційно доступна, CAS: 109-86-4

100		2-диметиламіноетанол	комерційно доступна, CAS: 108-01-0
101		ацетоксіяцетилхлорид	комерційно доступна, CAS: 13831-31-7
102		3,3,3-трифлуоропропіонова кислота	комерційно доступна, CAS: 2516-99-6
103		2-(амінометил)піридин	комерційно доступна, CAS: 3731-51-9
104		2,2,2-Трифлуор-N-метилетанамін гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 2730-52-1
105		оксетан-3-іламін	комерційно доступна, CAS: 21635-88-1
106		N-метил-3-амінооксетан	комерційно доступна, CAS: 952182-03-5
107		Реагент Лавессона	комерційно доступна, CAS: 19172-47-5
108		Метилловий естер (2S,4R)-1-Вос-4- гідроксипіролідін-2-карбонової кислоти	комерційно доступна, CAS: 102195-79-9
109		Триетилфосфоноацетат	комерційно доступна, CAS: 867-13-0
110		етилціаноацетат	комерційно доступна, CAS: 105-56-6
111	проміжні сполуки 108, 109 і 110	бензил-4-[(2S,4R)-1-(трет- бутоксикарбоніл)-4- гідроксипіролідін-2-іл]піперидин-1- карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 405 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,98 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
112	проміжна сполука 111	трет-бутил(2S,4S)-4-флуоро-2- (піперидин-4-іл)піролідін-1- карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 273 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,80 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
113	проміжна сполука 111	трет-бутил (2S)-4,4-дифлуоро-2- (піперидин-4-іл)піролідін-1- карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 291 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,88 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
114		йодетан	комерційно доступна, CAS: 75-03-6
115		D-пролін метиловий естер гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 65365-28-8
116		2-піридинпропіонова кислота	комерційно доступна, CAS: 15197-75-8
117		2-[(метиламіно)метил]піридин	комерційно доступна, CAS: 21035-59-6
118		2-піридинметанол	комерційно доступна, CAS: 586-98-1
119		піперидин, 4-(3-метил-1H-піразол-1- іл)-	комерційно доступна, CAS: 1138819-53-0
120		піперидин, 4-(1-етил-1H-піразол-5- іл)-	комерційно доступна, CAS: 442876-34-8
121		(R)-1-трет-Бутил-2-метил 4- оксипіролідін-1,2-дикарбоксилат	комерційно доступна, CAS: 256487-77-1
122	Шлях 6 і проміжні сполуки 2 і 53	Етил-2-[4-(піролідін-2-іл)піперидин- 1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6- карбоксилат.HCl	PX/MC (Спосіб D): m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,64 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
123		O-Метилгідроксиламін гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 593-56-6
124		N,O-Диметилгідроксиламін гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 6638-79-5

125	проміжна сполука 257	трет-бутил (2S)-4,4-дифлуоро-2-метилпіролідін-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб C): m/z 222 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,97 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
126	проміжна сполука 121	трет-бутил-(2R)-4,4-дифлуоро-2-(гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб C): m/z 238 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,63 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
127	Шлях 6 і проміжні сполуки 2 і 51	Етил-2-{4-[(2S)-піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат.HCl	PX/MC (Спосіб G): m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 6,23 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
128		3-бромо-2-метокси-5-метилпіридин	комерційно доступна, CAS: 717843-56-6
129	Шлях 4 і проміжна сполука 28 і 127	2-метокси-5-метил-3-(піперидин-4-іл)піридин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб C): m/z 207 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,62 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
130		йодометан	комерційно доступна, CAS: 79099-07-3
131		3-амінопропан-1-ол	комерційно доступна, CAS: 156-87-6
132	проміжні сполуки 131 і 160	3-(піперидин-4-іл)-1,3-оксазинан-2-он гідрохлорид	PX/MC (Спосіб D): m/z 185 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,29 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
133		3-бромо-2-метокси-4-метилпіридин	комерційно доступна, CAS: 717843-51-1
134	проміжні сполуки 28 і 133	2-метокси-4-метил-3-(піперидин-4-іл)піридин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб F): m/z 207 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,56 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
135		бензил-4-оксопіперидин-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 185847-84-1
136		трет-бутил-(3-амінопропіл)карбамат	комерційно доступна, CAS: 75178-96-0
137	Шлях 7 і проміжні сполуки 135 і 136	1-(піперидин-4-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-он	PX/MC (Спосіб B): m/z 184 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,28 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
138		(S)-N-метилпіролідін-2-карбоксамід гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 33208-98-9
139	Шлях 8 і проміжні сполуки 138 і 160	(S)-N-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-карбоксамід дигідрохлорид	PX/MC (Спосіб G): m/z 212 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 6,65 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
140		2-бромо-6-метоксипіридин	комерційно доступна, CAS: 40473-07-2
141	Шлях 4 і проміжні сполуки 28 і 140	2-метокси-6-(піперидин-4-іл)піридин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб G): m/z 193 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,65 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
142		3-бромо-2-метокси-5-метилпіридин	комерційно доступна, CAS: 717843-56-6
143	Шлях 3 і проміжні сполуки 28 і 142	5-метил-3-(піперидин-4-іл)піридин-2(1H)-он гідрохлорид	PX/MC (Спосіб F): m/z 193 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,276 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

144	Шлях 5 і проміжна сполука 143	5-метил-[3,4'-біпіперидин]-2-он	PX/MC (Спосіб J): m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,05 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
145		3-бромо-2-метокси-4-метилпіридин	комерційно доступна, CAS: 717843-51-1
146	Шлях 3 і проміжні сполуки 28 і 145	4-метил-3-(піперидин-4-іл)піридин-2(1H)-он гідрохлорид	PX/MC (Спосіб I): m/z 193 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,82 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
147	Шлях 5 і проміжна сполука 146	4-метил-[3,4'-біпіперидин]-2-он	PX/MC (Спосіб I): m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,14 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
148		трет-бутил (3-аміно-2,2-диметилпропіл)карбамат	комерційно доступна, CAS: 292606-35-0
149	Шлях 7 і проміжні сполуки 135 і 148	5,5-диметил-1-(піперидин-4-іл)тетрагідропіримідин-2(1H)-он	PX/MC (Спосіб D): m/z 212 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,70 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
150		1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан	комерційно доступна, CAS: 74-88-4
151	проміжні сполуки 2 і 150	Етил 2-(4-оксопіперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 281 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,992 хв і 1,04 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
152		трет-бутил(2-аміноетил)карбамат	комерційно доступна, CAS: 57260-73-8
153		4-бромо-2-метоксипіридин	комерційно доступна, CAS: 100367-39-3
154	Шлях 3 і проміжні сполуки 28 і 153	4-(піперидин-4-іл)-піридин-2(1H)-он гідрохлорид	PX/MC (Спосіб I): m/z 179 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,57 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
155		бензил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксилиролан-2-іл)-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 286961-15-7
156		Ізопропілйодид	комерційно доступна, CAS: 75-30-9
157	Шлях 6 і проміжні сполуки 3 і 51	метил-2-{4-[(2S)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат. HCl	PX/MC (Спосіб J): m/z 322 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,37 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
158		Диетиламін	комерційно доступна, CAS: 109-89-7
159	Шлях 13 і проміжні сполуки 115 і 160	трет-бутил4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 313 (M+H- ^t Bu) ⁺ (ES ⁺), при 1,85 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
160		трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 79099-07-3
161		Етил 4-піперидинкарбоксилат	комерційно доступна, CAS: 1126-09-6
162	Шлях 6 і проміжні сполуки 2 і 52	Етил 2-{4-[(2R)-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	PX/MC (Спосіб E): m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,16 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
163		4-бромо-1,3-тіазол	комерційно доступна, CAS: 34259-99-9

164	проміжні сполуки 155 і 163	4-(1,3-тіазол-4-іл)піперидин гідробромід	¹ H ЯМР:(400 МГц, D ₂ O) δ: 1,82 - 2,10 (м, 2H), 2,15 - 2,44 (м, 2H), 3,05 - 3,72 (м, 5H), 7,72 (с, 1H), 9,62 (с, 1H), два обмінних протони не спостерігали
165		2-бромоетилметиловий естер	комерційно доступна, CAS: 6482-24-2
166		бромоацетонітрил	комерційно доступна, CAS:590-17-0
167		метилбромоацетат	комерційно доступна, CAS: 96-32-2
168		Розчин метиламіну (2,0 М в ТГФ)	комерційно доступна CAS:74-89-5
169		2-хлоропіримідин	комерційно доступна, CAS: 1722-12-9
170		(1S,3S,5S)-Циклогексан-1,3,5-тріол	комерційно доступна, CAS:50409-12-6
171		фенілборонова кислота	комерційно доступна, CAS 98-80-6
172	проміжні сполуки 170 і 171	(1R,5S)-3-феніл-2,4-діокса-3- борабіцикло[3.3.1]нонан-7-он	¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,29 (д, J=13,7 Гц, 1 H), 2,47 (д, J=12,8 Гц, 1 H), 2,63 (д, J=16,2 Гц, 2 H), 2,95 (д, J=15,9 Гц, 2 H), 4,85 (уш. с., 2 H), 7,30 - 7,48 (м, 3 H), 7,73 (д, J=7,0 Гц, 2 H)
173		4-(1-пропіл-1H-піразол-5- іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 1342846-65-4
174	проміжні сполуки 126 і 160	4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2- (метоксиметил)піролідін-1- іл]піперидин трифлуорацетат	PX/MC (Спосіб С):m/z 235 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,02 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
175		4-хлоропіридин	комерційно доступна, CAS: 626-61-9
176		2-бромопіридин	комерційно доступна, CAS: 109-04-6
177		4-(1,4-диметил-1H-піразол-3- іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 1511937-89-5
178		4-(1,4-диметил-1H-піразол-5- іл)піперидин	комерційно доступна, CAS: 1540203-24-4
179	проміжні сполуки 126 і 160	1-[(2R)-4,4-дифлуоро-1-(піперидин- 4-іл)піролідін-2-іл]етанол трифлуорацетат	PX/MC (Спосіб С):m/z 235 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,79 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
180		5-(піролідін-2-іл)-1H-піразол дигідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 1361114-72-8
181	Шлях 9 і проміжні сполуки 180 і 160	4-[2-(1H-піразол-5-іл)піролідін-1- іл]піперидин трифлуорацетат	PX/MC (Спосіб С):m/z 221 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,87 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
182		5-метилпіролідін-2-он	комерційно доступна, CAS:108-27-0
183		4-йодопіридин	комерційно доступна, CAS:15854-87-2
184	Шлях 10 і проміжні сполуки 182 і 183	5-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідін- 2-он ацетат	PX/MC (Спосіб С):m/z 183 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,53 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

185		5,5-диметилпіролідін-2-он	комерційно доступна, CAS:5165-28-6
186	Шлях 10 і проміжна сполука 185	5,5-диметил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб C):m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,78 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
187		(4S)-4-(пропан-2-іл)-1,3-оксазолідін-2-он	комерційно доступна, CAS:17016-83-0
188	Шлях 10 і проміжна сполука 187	(4S)-3-(піперидин-4-іл)-4-(пропан-2-іл)-1,3-оксазолідін-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб C):m/z 213 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,74 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
189		метилазепан-2-карбоксилат	комерційно доступна, CAS:5228-33-1
190	Шлях 9 і проміжна сполука 189	метил-1-(піперидин-4-іл)азепан-2-карбоксилат трифлуорацетат	PX/MC (Спосіб C):m/z 241 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,20, не активна в ультрафіолетовому світлі
191		піролідін-2,5-діон	комерційно доступна, CAS:123-56-8
192		трет-бутил 4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS:109384-19-2
193		1-(піперидин-4-іл)піролідін-2,5-діон трифлуорацетат	PX/MC (Спосіб C):m/z 183 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,29 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
194		трет-бутил 4-ціанопіперидин-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS:91419-52-2
195	Шлях 15 і проміжні сполуки 130 і 194	4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піперидин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб K):m/z 168 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,41 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
196		(4R)-4-(пропан-2-іл)-1,3-оксазолідін-2-он	комерційно доступна, CAS:95530-58-8
197	Шлях 10 і проміжна сполука 196	(4R)-3-(піперидин-4-іл)-4-(пропан-2-іл)-1,3-оксазолідін-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб C):m/z 213 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,78 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
198		(5S)-5-(гідроксиметил)піролідін-2-он	комерційно доступна, CAS:17342-08-4
199	Шлях 11 і проміжна сполука 198	(5R)-5-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб C):m/z 183 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,53 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
200	Шлях 11 і проміжна сполука 198	(5R)-5-етил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб C):m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,69 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
201		(5R)-5-(гідроксиметил)піролідін-2-он	комерційно доступна, CAS:66673-40-3
202	Шлях 11 і проміжна сполука 201	(5S)-5-метил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб C): m/z 183 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,54 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі
203	Шлях 11 і проміжна сполука 201	(5S)-5-етил-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб C): m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,69 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

204		(2R)-2-амінопропан-1-ол	комерційно доступна, CAS:35320-23-1
205	Шлях 12 і проміжна сполука 204	(4R)-4-метил-3-(піперидин-4-іл)-1,3-оксазолідин-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб С): m/z 185 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,37 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
206		(2R)-2-амінобутан-1-ол	комерційно доступна, CAS:5856-63-3
207	Шлях 12 і проміжна сполука 206	(4R)-4-етил-3-(піперидин-4-іл)-1,3-оксазолідин-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб С): m/z 199 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,59 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
208		(2S)-2-амінопропан-1-ол	комерційно доступна, CAS:2749-11-3
209	Шлях 12 і проміжна сполука 208	(4S)-4-метил-3-(піперидин-4-іл)-1,3-оксазолідин-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб С): m/z 185 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,39 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
210		(2S)-2-амінобутан-1-ол	комерційно доступна, CAS:5856-62-2
211	Шлях 12 і проміжна сполука 210	(4S)-4-етил-3-(піперидин-4-іл)-1,3-оксазолідин-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб С): m/z 199 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,60 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
212		1-метилімідазолідин-2-он	комерційно доступна, CAS:694-32-6
213	Шлях 12 і проміжна сполука 212	1-метил-3-(піперидин-4-іл)імідазолідин-2-он ацетат	PX/MC (Спосіб С): m/z 184 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,40 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
214		трет-бутил4-амінопіперидин-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS:87120-72-7
215	проміжна сполука 214	4-(1H-тетразол-1-іл)піперидин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб К): m/z 154 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,22 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі
216		1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-4-карбонова кислота	комерційно доступна, CAS:84358-13-4
217		циклопропанамін	комерційно доступна, CAS:765-30-0
218	проміжні сполуки 216 і 217	4-(1-циклопропіл-1H-тетразол-5-іл)піперидин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб F): m/z 194 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 0,46 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі
219		1-етил-4-метил-1H-піразол-5-амін	комерційно доступна, CAS:3702-13-4
220	Шлях 1 і проміжні сполуки 28 і 252	4-(1-етил-4-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб I): m/z 194 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,13 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
221		R-пипеколінова кислота	комерційно доступна, CAS: 1723-00-8
222		розчин пропілфосфонового ангідриду ≥50 % мас. в етилацетаті	комерційно доступна, CAS: 68957-94-8

223	Шлях 16 і проміжні сполуки 160, 221 і 222	(R)-N-метил-[1,4'-біпіперидин]-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ: 1,75 - 1,91 (м, 4H), 2,21 - 2,29 (м, 4H), 2,69 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,94 - 3,07 (м, 3H), 3,30 - 3,49 (м, 4H), 3,62 - 3,80 (м, 2H), 4,10 - 4,12 (м, 1H), 9,03 (уш. с., 1H), 10,01 (уш. с., 1H).
224		S-пипеколінова кислота	комерційно доступна, CAS: 3105-95-1
225	Шлях 16 і проміжні сполуки 160, 221 і 224	(S)-N-метил-[1,4'-біпіперидин]-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (400 МГц; CDCl ₃) δ: 1,25 - 1,40 (м, 2H), 1,55 - 1,69 (м, 4H), 1,82 - 2,10 (м, 4H), 2,32 - 2,38 (м, 1H), 2,51 - 2,65 (м, 3H), 2,79 - 2,85 (м, 1H), 2,82 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 3,12 - 3,19 (м, 3H), 6,75 (уш. с., 1H).
226		Z-β-ala-OH	комерційно доступна, CAS: 2304-94-1
227		2-бромопіридин	комерційно доступна, CAS: 109-04-6
228		Cbz-OSu	комерційно доступна, CAS: 13139-17-8
229	проміжні сполуки 160, 227 і 228	етил-2-([2,4'-біпіперидин]-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц; CDCl ₃) δ: 1,22 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 1,32 - 1,49 (м, 4H), 1,60 - 2,90 (м, 12H), 2,08 (уш.с., 1H), 2,51 - 2,75 (м, 4H), 2,91 - 2,98 (м, 3H), 3,25 - 3,50 (м, 6H), 4,12 (к, J = 6,8 Гц, 2H).
230		пропіонова кислота	комерційно доступна, CAS: 79-09-4
231		2-брометилметиловий естер	комерційно доступна, CAS: 6482-24-2
232		бензилбромід	комерційно доступна, CAS: 202-847-3
233		метилбromoацетат	комерційно доступна, CAS: 96-32-2
234		1,1'-карбонілдиімідазол	комерційно доступна, CAS: 530-62-1
235		трет-бутил (2-гідроксиетил)метилкарбамат	комерційно доступна, CAS: 57561-39-4
236		1,1,1-трифлуоро-3-йодопропан	комерційно доступна, CAS: 460-37-7
237		2,2,2-трифлуороетилтрифлуоро-метансульфонат	комерційно доступна, CAS: 6226-25-1
238		2-хлоро-N,N-диметилацетамід	комерційно доступна, CAS: 2675-89-0
239		метилізотіоціанат	комерційно доступна, CAS: 556-61-6
240		ізоіндолін-1-карбонової кислоти гідрохлорид	комерційно доступна, CAS: 96016-96-5
241		триметилфосфоноацетат	комерційно доступна, CAS: 5927-18-4
242		метилціаноацетат	комерційно доступна, CAS: 105-34-0
243	проміжні сполуки 240, 241 і 242	трет-бутил 1-(піперидин-4-іл)ізоіндолін-2-карбоксилат	¹ H-ЯМР (400 МГц; CDCl ₃) δ: 1,42 (с, 9H), 1,51 - 1,62 (м, 3H), 3,15 - 3,18 (м, 2H), 3,37 - 3,42 (м, 4H), 4,08 - 4,11 (м,

			1H), 4,32 - 4,38 (м, 2H), 7,18 - 7,34 (м, 4H).
244		1-йодо-2-флуоретан	комерційно доступна, CAS: 762-51-6
245		трет-бутил-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат	комерційно доступна, CAS: 109384-19-2
246		1H-1,2,3-триазол	комерційно доступна, CAS: 288-36-8
247	проміжні сполуки 245 і 246	4-(2H-1,2,3-триазол-2-іл)піперидин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб К): m/z 153 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,94 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
248		1-етил-4-метил-1H піразоламін	Комерційно доступна CAS: 354795-57-6
249		Ізоамілнітрит	Комерційно доступна CAS: 110-46-3
250	Шлях 17 і проміжні сполуки 248 і 249	4-етил-5-йодо-1-метил-1H-піразол	PX/MC (Спосіб І): m/z 236 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,36 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
251	Шлях 1 і проміжні сполуки 28 і 250	4-(1-етил-4-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб І): m/z 194 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,37 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
252	Шлях 17 і проміжні сполуки 219 і 249	4-метил-5-йодо-1-етил-1H-піразол	PX/MC (Спосіб І): m/z 236 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,40 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
253		трет-бутил 4-бромопіперидин-1-карбоксилат	Комерційно доступна CAS: 180695-79-8
254		5-метил-2H-тетразол	Комерційно доступна CAS: 4076-36-2
255	проміжні сполуки 253 і 254	4-(5-метил-1H-тетразол-1-іл)піперидин гідрохлорид	¹ H-ЯМР: (400 МГц, ДМСО) δ: 2,15 - 2,29 (м, 4H), 2,56 (с, 3H), 3,08 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 3,42 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 4,74 - 4,87 (м, 1H), 6,33 - 6,38 (м, 1H).
256		2-бromo-1,3,4-тіадіазол	Комерційно доступна CAS: 61929-24-6
257		1-(трет-бутил)2-метил-(R)-4,4-дифлуоропіролідін-1,2-дикарбоксилат	Комерційно доступна CAS: 647857-74-7
258	проміжні сполуки 160 і 257	(R)-2-(4,4-дифлуоро-1-(піперидин-4-іл)піролідін-2-іл)пропан-2-ол гідрохлорид	¹ H-ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,11 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 1,21 - 1,31 (м, 1H), 1,49 - 1,52 (м, 2H), 1,71 - 1,89 (м, 2H), 2,19 - 2,30 (м, 2H), 2,50 - 2,83 (м, 3H), 3,02 - 3,43 (м, 4H). N- H і O-H не спостерігали.
259		(R)-Метил 4,4-дифлуоропіролідін-2-карбоксилат. HCl	комерційно доступна CAS: 1408057-39-5
260	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 259	трет-бутил 4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 349 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,03 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
261		(S)-Метил-4,4-дифлуоропіролідін-2-карбоксилат. HCl	комерційно доступна CAS: 156046-05-8

262	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 261	трет-бутил4-[(2S)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 349 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,04 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
263		(R)-(-)-3-флуоропіролідін. HCl	комерційно доступна CAS: 136725-55-8
264		(S)-(+)-3-флуоропіролідін. HCl	комерційно доступна CAS: 136725-53-6
265		4,4-дифлуоропіперидин. HCl	комерційно доступна CAS: 144230-52-4
266	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 265	трет-бутил 4,4-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 305 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,97 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
267		Тіоморфолін	комерційно доступна CAS:123-90-0
268	Шлях 13 і проміжні сполуки 160 і 267	трет-бутил 4-(тіоморфолін-4-іл)піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 287 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,86 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
269		1-піперидин-4-ілпіролідін-2-он	комерційно доступна CAS: 91596-61-1
270		3,3-дифлуоро-4-піперидин. HCl	комерційно доступна CAS:496807-97-7
271	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 270	трет-бутил 3,3-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 305 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,54 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
272	Шлях 13 і проміжні сполуки 80 і 160	трет-бутил 4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 271 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,54 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
273		2-(R)-2 Трифлуорометилпіролідін	комерційно доступна CAS:1073556-31-6
274	Шлях 13 і проміжні сполуки 160 і 273	трет-бутил 4-[(2R)-2-(трифлуорометил)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 267 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,27 і 2,30 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
275		піперидин	комерційно доступна CAS:110-89-4
276	Шлях 13 і проміжні сполуки 160 і 275	трет-бутил 1,4'-біпіперидин-1'-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 269 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,06 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
277		2-(S)-2 Трифлуорометилпіролідін	комерційно доступна CAS: 119580-41-5
278	Шлях 13 і проміжні сполуки 160 і 277	трет-бутил 4-[(2S)-2-(трифлуорометил)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 323 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,27 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
279		3-азабіцикло[3.1.0]гексан. HCl	комерційно доступна CAS: 73799-64-1
280	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 279	трет-бутил 4-(3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 267 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,24 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
281		(R)-1-(трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-2-карбоновая кислота	комерційно доступна CAS: 28697-17-8

282	Проміжна сполука 281	трет-бутил (2R)-2-(диметилкарбамоїл)піперидин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,22 - 1,42 (м, 12 H), 1,46 - 1,83 (м, 4 H), 2,79 (с, 3 H), 2,95 (с, 3 H), 3,70 (д, J=12,5 Гц, 1 H), 4,74 - 4,94 (м, 1 H)
283	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 282	трет-бутил (2R)-2-(диметилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 340 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,89 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
284		(S)-3-Вос-тіазолідин-4-карбонова кислота	комерційно доступна CAS: 63091-82-7
285	проміжна сполука 284	3-трет-бутил 4-метил-(4S)-1,3-тіазолідин-3,4-дикарбоксилат	¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,47 (с, 5 H), 1,43 (с, 4 H), 3,13 - 3,22 (м, 1 H), 3,22 - 3,37 (м, 1 H), 3,75 (с, 3 H), 4,34 - 4,52 (м, 1 H), 4,57-4,60 (м, 0,5 H), 4,61 - 4,70 (м, 1H), 4,84 - 4,92 (м, 0,5 H)
286	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 284	трет-бутил 4-[(4S)-4-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазолідин-3-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 331 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,16 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
287		5-(Піролідин-2-іл)-1H-1,2,3,4-тетразол	комерційно доступна CAS:758710-03-1
288	Шлях 13 і проміжні сполуки 160 і 287	трет-бутил 4-[2-(2H-тетразол-5-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 323 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,90 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
289		Метилового естеру (R)-2-піперидинкарбонової кислоти гідрохлорид	комерційно доступна CAS: 18650-38-9
290	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 289	1'-трет-бутил 2-метил-(2R)-1,4'-біпіперидин-1',2-дикарбоксилат	PX/MC (Спосіб C): m/z 327 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,43 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
291		(2R,4R)-4-Гідроксипіролідин-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір 2-метиловий естер	комерційно доступна CAS: 114676-69-6
292		D-пролін, 2-метил-, метиловий естер, гідрохлорид (1:1)	комерційно доступна CAS:1286768-32-8
293	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 292	трет-бутил 4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)-2-метилпіролідин-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 271 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,36 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
294		(2R)-(+)-1-Вос-2-піролідинметанол	комерційно доступна CAS: 83435-58-9
295	проміжна сполука 294	трет-бутил-(2R)-2-(флуорометил)піролідин-1-карбоксилат	¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,46 (с, 5 H), 1,57 (с, 4 H), 1,80 - 2,00 (м, 2 H), 2,01 - 2,15 (м, 2 H), 3,09 - 3,23 (м, 1 H), 3,65 (дт, J=11,4, 7,8 Гц, 1 H), 3,80 - 3,96 (м, 1 H), 4,17 (дд, J=8,8, 3,3 Гц, 1 H), 4,51 (т, J=8,4 Гц, 1 H)
296	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 295	трет-бутил 4-[(2R)-2-(флуорметил)піролідин-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 287 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,56 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

297	проміжна сполука 294	трет-бутил (2R)-2-(дифлуорометил)піролідін-1-карбоксилат	¹ H ЯМР: (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,36 - 1,45 (м, 1 H), 1,47 (с, 3 H), 1,57 (с, 6 H), 3,16 (дт, J=11,0, 6,8 Гц, 1 H), 3,22 - 3,32 (м, 1 H), 3,34 - 3,54 (м, 1 H) 3,59 - 3,73 (м, 2 H), 3,77 - 3,99 (м, 1 H), 4,12 - 4,29 (м, 1 H)
298	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 297	трет-бутил 4-[(2R)-2-(дифлуорометил)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 305 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,80 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
299		7-Окса-1-азаспіро[4.4]нонан-6-он. HCl	комерційно доступна CAS:1018670-73-9
300	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 299	трет-бутил 4-(6-оксо-7-окса-1-азаспіро[4.4]нон-1-іл)піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 325 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,08 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
301		4-Нітрофенілхлороформіат	комерційно доступна CAS: 7693-46-1
302	Шлях 18 і проміжні сполуки 1, 32 і 301	4-нітрофеніл 2-[4-(1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 426 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,12 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
303		Етанол-1,1,2,2,2-d ₅	комерційно доступна CAS:1859-08-1
304		Етанол-1,1-d ₂	комерційно доступна CAS:1859-09-2
305		Етанол-2,2,2-d ₃	комерційно доступна CAS: 1759-87-1
306	Шлях 18 і проміжні сполуки 1, 9 і 301	4-нітрофеніл 2-[4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 440 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,11 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
307		Диметиламін гідрохлорид	комерційно доступна CAS:506-59-2
308	Шлях 15 і проміжні сполуки 130 і 288	Суміш трет-бутил 4-[2-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилат і трет-бутил 4-[2-(2-метил-2H-тетразол-5-іл)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 337 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,43 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
309		1-трет-бутил-2-метил-(2R,4R)-4-флуорпіролідін-1,2-дикарбоксилат	комерційно доступна CAS 647857-43-0
310		1-трет-бутил 2-метил-(2R,4S)-4-флуорпіролідін-1,2-дикарбоксилат	комерційно доступна CAS 647857-39-4
311	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 309	трет-бутил 4-[(2R,4R)-4-флуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 331 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,96 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
312	Шлях 14 і проміжні сполуки 160 і 310	трет-бутил 4-[(2R,4S)-4-флуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]піперидин-1-карбоксилат	PX/MC (Спосіб D): m/z 331 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,04 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
313		(R)-2-(піролідін-2-іл)тіазол	комерційно доступна CAS: 1228558-20-0

314	Шлях 9 і проміжні сполуки 160 і 313	4-[(2R)-2-(1,3-тіазол-2-іл)піролідін-1-іл]піперидин дигідрохлорид	PX/MC (Спосіб К): m/z 238 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 7,00 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
315		(2R)-2-(тіофен-2-іл)піролідін	комерційно доступна CAS: 154777-22-7
316	Шлях 9 і проміжні сполуки 160 і 315	4-[(2R)-2-(тіофен-2-іл)піролідін-1-іл]піперидин дигідрохлорид	PX/MC (Спосіб К): m/z 237 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 7,80 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
317		3-[(2R)-піролідін-2-іл]-1,2-оксазол	комерційно доступна CAS: 1255147-67-1
318	Шлях 9 і проміжні сполуки 160 і 317	4-[2-(1,2-оксазол-3-іл)піролідін-1-іл]піперидин дигідрохлорид	PX/MC (Спосіб К): m/z 222 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 6,24 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
319	Шлях 15 і проміжні сполуки 114 і 194	4-(2-етил 2H-тетразол-5-іл)піперидин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб І): m/z (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,128 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
320	Шлях 15 і проміжні сполуки 114 і 194	4-(1-етил 1H-тетразол-5-іл)піперидин гідрохлорид	PX/MC (Спосіб І): m/z 182 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 2,54 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
321		6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин дигідрохлорид	комерційно доступна CAS: 147740-02-1
322		6-Бромогексаноїлхлорид	комерційно доступна CAS: 22809-37-6
323	Шлях 6 і проміжні сполуки 3 і 53	Метил 2-[4-(піролідін-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат. HCl	PX/MC (Спосіб J): m/z 322 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,37 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

Таблиця 3

Приклад No.	Назва	Проміжна сполука	Спосіб синтезу	¹ H ЯМР	PX/MC Спосіб	Дані PX/MC
1-1	Ізомер 2: етил 2-[4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 5	а	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,14 (т, J= 6,6 Гц, 3H), 1,60 - 1,86 (м, 11H), 1,95 - 2,02 (м, 2H), 2,60 - 2,66 (м, 1H), 2,76 - 2,84 (м, 2H), 3,10 - 3,28 (м, 4H), 3,98 (к, J= 6,6 Гц, 2H), 6,78 - 6,83 (м, 2H), NH не спостерігали	В	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,69 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-2	Ізомер 2: етил 2-[4-(4-хлор-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 22	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,81 - 2,23 (м, 12H), 2,77 - 2,97 (м, 2H), 2,97 - 3,15 (м, 2H), 3,28 - 3,35 (м, 2H), 3,35 - 3,46 (м, 2H), 4,11 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), NH не спостерігали	С	m/z 367/369 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,57 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

1-3	Ізомер 2: етил 2-{4-[4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 33	B	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,18 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,60 - 1,73 (м, 2H), 1,73 - 1,93 (м, 8H), 1,97 - 2,06 (м, 2H), 2,61 - 2,73 (м, 2H), 2,78 - 2,87 (м, 2H), 3,14 - 3,20 (м, 2H), 3,26 - 3,33 (м, 2H), 4,01 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), NH не спостерігали.	G	m/z 401 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,42 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-4	Ізомер 2: етил 2-[4-(4-ціано-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 1-3	c	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,17 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,58 - 1,71 (м, 2H), 1,73 - 1,92 (м, 8H), 1,95 - 2,05 (м, 2H), 2,62 - 2,73 (м, 2H), 2,76 - 2,87 (м, 2H), 3,13 - 3,19 (м, 2H), 3,25 - 3,32 (м, 2H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 12,66 (уш., 1H).	G	m/z 358 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,71 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-5	Ізомер 2: етил 2-[4-(4,5-дихлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 25	as	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,20 - 1,31 (м, 3H), 1,67 - 1,82 (м, 2H), 1,87 - 2,02 (м, 8H), 2,10 - 2,18 (м, 2H), 2,61 - 2,72 (м, 1H), 2,76 - 2,88 (м, 1H), 2,90 - 3,04 (м, 2H), 3,25 - 3,29 (м, 2H), 3,36 - 3,46 (м, 2H), 4,10 (к, J = 7,0 Гц, 2H), NH не спостерігали	C	m/z 401/403/405 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,57 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-6	Ізомер 2: метил 2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 і 15	at	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,81 - 2,10 (м, 11H), 2,17 - 2,53 (м, 1H), 2,57 - 2,79 (м, 2H), 2,87 - 3,05 (м, 2H), 3,19 - 3,47 (м, 4H), 3,59 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 6,77 (с, 1H), 6,93 (с, 1H).	B	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,78 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-7	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	1 і 6	d	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 1,22 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,76 - 2,09 (м, 12H), 2,54 - 2,78 (м, 2H), 2,92 - 2,96 (м, 2H), 3,19 - 3,29 (м, 2H), 3,37 (дт, J = 13,6, 6,6 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 4,08 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,90 (с, 1H)	B	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,07 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-8	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(етоксикарбоніл)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	1 і 5	d	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,24 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,42 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,74 - 2,15 (м, 12H), 2,70 - 2,76 (м, 1H), 2,93 - 2,99 (м, 2H), 3,19 - 3,49 (м, 5H), 4,11 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 4,42 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,35 (с, 1H)	B	m/z 405 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,94 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі

1-9	Ізомер 2: метил 2-[4-(1,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 34	b i e	400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,60 - 1,85 (м, 10Н), 1,99 - 2,08 (м, 2Н), 2,11 (д, J = 1 Гц, 3Н), 2,60 - 2,71 (м, 2Н), 2,79 - 2,88 (м, 2Н), 3,21 - 3,28 (м, 2Н), 3,28 - 3,32 (м, 2Н), 3,41 (с, 3Н), 3,58 (с, 3Н), 6,49 (с, 1Н)	G	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,83 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-10	Ізомер 2: етил 2-[4-(1,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 34	b i e	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,22 - 1,36 (м, 3Н), 1,82 - 2,10 (м, 10Н), 2,12 - 2,27 (м, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 2,76 - 2,97 (м, 2Н), 2,99 - 3,12 (м, 2Н), 3,25 - 3,47 (м, 4Н), 3,53 (с, 3Н), 4,12 (к, J = 7,1 Гц, 2Н), 6,61 (с, 1Н)	G	m/z 361 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,55 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-11	Ізомер 2: метил 2-[4-(1,4-диметил-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 36	b i e	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,57 - 1,93 (м, 10Н), 1,96 - 2,06 (м, 2Н), 2,02 (с, 3Н), 2,59 - 2,79 (м, 2Н), 2,81 - 2,92 (м, 2Н), 3,15 - 3,22 (м, 2Н), 3,26 - 3,33 (м, 2Н), 3,50 (с, 3Н), 3,57 (с, 3Н), 6,66 (с, 1Н)	G	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,54 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-12	Ізомер 2: етил 2-[4-(1,4-диметил-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 36	b i e	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,18 (т, J = 7,0 Гц, 3Н), 1,59 - 1,91 (м, 10Н), 1,98 - 2,05 (м, 2Н), 2,02 (с, 3Н), 2,67 - 2,75 (м, 2Н), 2,82 - 2,90 (м, 2Н), 3,16 - 3,22 (м, 2Н), 3,27 - 3,32 (м, 2Н), 3,49 (с, 3Н), 4,01 (к, J = 7,0 Гц, 2Н), 6,66 (с, 1Н)	G	m/z 361 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,34 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-13	Ізомер 2: метил 2-[4-(5-хлоро-1-метил-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 20	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,81 - 2,01 (м, 10Н), 2,01 - 2,11 (м, 2Н), 2,55 - 2,66 (м, 1Н), 2,66 - 2,79 (м, 1Н), 2,91 - 3,00 (м, 2Н), 3,25 (с, 1Н), 3,32 (с, 1Н), 3,34 - 3,40 (м, 1Н), 3,41 - 3,46 (м, 1Н), 3,52 (с, 3Н), 3,68 (с, 3Н), 6,86 (с, 1Н)	C	m/z 367/369 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,61 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-14	Ізомер 2: етил 2-[4-(5-хлоро-1-метил-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 20	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J = 7,0 Гц, 3Н), 1,81 - 2,01 (м, 10Н), 2,01 - 2,11 (м, 2Н), 2,55 - 2,66 (м, 1Н), 2,66 - 2,78 (м, 1Н), 2,90 - 3,00 (м, 2Н), 3,26 (с, 1Н), 3,31 (с, 1Н),), 3,34 - 3,47 (м, 2Н), 3,52 (с, 3Н), 4,12 (к, J = 7,0 Гц, 2Н), 6,86 (с, 1Н)	C	m/z 381/383 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,69 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

1-15	Ізомер 2: етил 2-[4-[1-метил-4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 37	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,18 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,58 - 1,72 (м, 2H), 1,73 - 1,93 (м, 8H), 1,95 - 2,08 (м, 2H), 2,65 - 2,81 (м, 2H), 2,82 - 2,92 (м, 2H), 3,14 - 3,23 (м, 2H), 3,25 - 3,34 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 4,02 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H)	G	m/z 415 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,95 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-16	Ізомер 2: метил 2-[4-(4,5-дихлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 21	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,79 - 2,00 (м, 10H), 2,00 - 2,11 (м, 2H), 2,56 - 2,66 (м, 1H), 2,67 - 2,76 (м, 1H), 2,89 - 3,00 (м, 2H), 3,25 (с, 1H), 3,31 (с, 1H), , 3,33 - 3,40 (м, 1H), 3,41 - 3,46 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,69 (с, 3H)	C	m/z 401/403/405 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,70 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-17	Ізомер 2: етил 2-[4-(4,5-дихлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 21	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,79 - 2,00 (м, 10H), 2,01 - 2,10 (м, 2H), 2,55 - 2,66 (м, 1H), 2,66 - 2,79 (м, 1H), 2,90 - 2,99 (м, 2H), 3,26 (с, 1H), 3,31 (с, 1H), , 3,34 - 3,47 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 4,12 (к, J = 7,0 Гц, 2H)	C	m/z 415/417/419 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,79 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-18	Ізомер 2: етил 2-[4-(1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 7	a	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,68 - 2,13 (м, 12H), 2,69 - 2,75 (м, 2H), 2,91 - 2,98 (м, 2H), 3,18 - 3,52 (м, 4H), 4,11 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 6,11 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), NH не спостерігали	B	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,16 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-19	Ізомер 2: етил-2-[4-(3-аміно-1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 8	a	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J = 6,2 Гц, 3H), 1,60 - 2,20 (м, 12H), 2,53 - 2,59 (м, 1H), 2,70 - 2,75 (м, 1H), 2,92 - 2,98 (м, 2H), 3,21 - 3,47 (м, 4H), 4,01 - 4,20 (м, 2H), 5,45 (с, 1H), 3xNH не спостерігали	B	m/z 348 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,75 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-20	Суміш діастереомерів: метил 2-[4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 38	b	400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,56 - 1,70 (м, 2H), 1,79 - 2,01 (м, 8H), 2,05 - 2,25 (м, 2H), 2,51 - 2,83 (м, 2H), 2,88 - 3,14 (м, 2H), 3,23 - 3,51 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,03 (уш., 1H), 7,34 - 7,43 (м, 1H)	B	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,70 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

1-21	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 9	a	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,18 - 1,30 (м, 3H), 1,67 - 2,30 (м, 12H), 2,57 - 2,63 (м, 1H), 2,70 - 2,84 (м, 1H), 3,00 - 3,15 (м, 2H), 3,22 - 3,61 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 4,11 (к, J = 6,4 Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 7,37 (с, 1H)	B	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,18 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-22	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 10	a	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,14 - 1,32 (м, 3H), 1,54 - 1,71 (м, 2H), 1,78 - 2,12 (м, 10H), 2,43 - 2,49 (м, 1H), 2,60 - 2,78 (м, 1H), 2,84 - 2,96 (м, 2H), 3,16 - 3,46 (м, 4H), 3,84 (с, 3H), 4,03 - 4,20 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,32 (с, 1H)	B	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,51 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-23	Ізомер 2: етил 2-[4-(1,3-оксазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 41	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,18 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,57 - 1,73 (м, 2H), 1,73 - 1,91 (м, 6H), 1,92 - 2,05 (м, 4H), 2,63 - 2,72 (м, 2H), 2,73 - 2,85 (м, 2H), 3,13 - 3,21 (м, 2H), 3,25 - 3,34 (м, 2H), 4,01 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,12 (с, 1H).	G	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,37 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-24	Ізомер 2: метил 2-[4-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 42	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,58 - 1,73 (м, 2H), 1,73 - 1,92 (м, 6H), 1,96 - 2,10 (м, 4H), 2,65 - 2,74 (м, 1H), 2,79 - 2,89 (м, 2H), 2,91 - 3,03 (м, 1H), 3,20 - 3,32 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 7,61 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 3,4 Гц, 1H).	G	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,15 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-25	Ізомер 2: етил 2-[4-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 42	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,18 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,59 - 1,74 (м, 2H), 1,76 - 1,92 (м, 6H), 1,97 - 2,09 (м, 4H), 2,63 - 2,75 (м, 1H), 2,80 - 2,90 (м, 2H), 2,92 - 3,05 (м, 1H), 3,14 - 3,20 (м, 2H), 3,25 - 3,34 (м, 2H), 4,01 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 3,0 Гц, 1H)	F	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,61 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-26	Ізомер 2: етил 2-[4-(4H-1,2,4-тіазол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	1 i 17	f	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,15 - 1,38 (м, 3H), 1,77 - 3,21 (м, 15H), 3,23 - 3,78 (м, 5H), 4,00 - 4,27 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), NH не спостерігали	E	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,78 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

1-27	Ізомер 2: етил 2-[4-(5-етил-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 23	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,73 - 2,35 (м, 12H), 2,79 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,84 - 3,15 (м, 4H), 3,31 - 3,46 (м, 4H), 4,11 (к, J = 7,0 Гц, 2H), NH не спостерігали	C	m/z 362 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,43 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-28	Ізомер 2: етил 2-[4-(1,3,4-оксadiaзол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 43	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,18 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,62 - 1,74 (м, 2H), 1,75 - 1,94 (м, 6H), 1,95 - 2,06 (м, 4H), 2,65 - 2,74 (м, 1H), 2,74 - 2,83 (м, 2H), 2,93 - 3,01 (м, 1H), 3,14 - 3,21 (м, 2H), 3,26 - 3,32 (м, 2H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 9,15 (с, 1H)	G	m/z 335 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,89 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-29	Ізомер 2: етил 2-[4-(3-метил-1,2,4-оксadiaзол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 44	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,18 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,62 - 1,74 (м, 2H), 1,75 - 1,95 (м, 6H), 1,95 - 2,05 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,65 - 2,72 (м, 1H), 2,72 - 2,81 (м, 2H), 2,93 - 3,03 (м, 1H), 3,14 - 3,20 (м, 2H), 3,25 - 3,33 (м, 2H), 4,01 (к, J = 7,0 Гц, 2H)	F	m/z 349 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,63 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-30	Ізомер 2: етил 2-[4-(1,2,4-тіадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2, 28, 29 i 30	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (т, J = 7,0, 3H), 1,59 - 1,95 (м, 8H), 1,95 - 2,20 (м, 4H), 2,39 - 2,93 (м, 4H), 3,09 - 3,53 (м, 4H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 8,82 (с, 1H)	G	m/z 351 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,47 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-31	Ізомер 2: етил 2-[4-(1H-тетразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 31	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,03 - 1,27 (м, 3H), 1,88 - 1,92 (м, 4H), 1,92 - 2,26 (м, 6H), 2,39 - 2,63 (м, 2H), 2,66 - 2,87 (м, 3H), 3,00 - 3,40 (м, 4H), 3,99 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 4,80 - 4,96 (м, 1H), 8,93 (с, 1H)	F	m/z 335 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,56 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-32	Ізомер 2: етил 2-[4-(1H-пірол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 11	a	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,27 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,91 - 2,06 (м, 10H), 2,13 - 2,18 (м, 2H), 2,81 - 2,87 (м, 1H), 3,00 - 3,04 (м, 2H), 3,30 - 3,43 (м, 4H), 3,95 - 4,00 (м, 1H), 4,12 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 6,05 (с, 2H), 6,77 (т, J = 2,0 Гц, 2H)	B	m/z 332 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,90 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

1-33	Ізомер 2: етил 2-[4-(1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	1 i 12	a	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,18 (т, J= 7,0 Гц, 3H), 1,78 - 2,13 (м, 12H), 2,63 - 2,73 (м, 1H), 2,88 - 2,95 (м, 2H), 3,19 - 3,40 (м, 4H), 4,05 (к, J= 7,0 Гц, 2H), 4,09 - 4,13 (м, 1H), 6,20 (т, J= 2,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J= 2,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H)	B	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,14 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-34	Ізомер 1: етил 2-[4-(4-метил-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	1 i 13	d	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J= 7,0 Гц, 3H), 1,79 - 2,01 (м, 9H), 2,06 (с, 3H), 2,07 - 2,18 (м, 3H), 2,65 - 2,78 (м, 1H), 2,92 - 2,98 (м, 2H), 3,28 - 3,43 (м, 4H), 4,03 - 4,11 (м, 1H), 4,12 (к, J= 7,0 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,28 (с, 1H)	B	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,43 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-34	Ізомер 2: етил 2-[4-(4-метил-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	1 i 11	d	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J= 7,0 Гц, 3H), 1,81 - 2,19 (м, 9H), 2,07 (с, 3H), 2,10 - 2,16 (м, 3H), 2,65 - 2,81 (м, 1H), 2,93 - 2,99 (м, 2H), 3,21 - 3,49 (м, 4H), 4,10 - 4,12 (м, 1H), 4,12 (к, J= 7,0 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,28 (с, 1H)	B	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,55 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-35	Ізомер 2: етил 2-[4-(1H-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	1 i 18	f	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,19 (т, 3H), 1,76 - 2,10 (м, 10H), 2,10 - 2,24 (м, 2H), 2,62 - 2,79 (м, 1H), 2,84 - 3,02 (м, 2H), 3,17 - 3,28 (м, 2H), 3,28 - 3,42 (м, 2H), 3,98 - 4,12 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 4,38 - 4,59 (м, 1H), 7,54 (с, 1H) 7,64 (с, 1H).	E	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,90 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-36	Ізомер 2: етил 2-[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	1, 16 i 56	f	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,21 - 1,81 (м, 3H), 1,84 - 2,12 (м, 10H), 2,13 - 2,30 (м, 2H), 2,62 - 2,88 (м, 1H), 2,88 - 3,08 (м, 2H), 3,22 - 3,33 (м, 2H), 3,34 - 3,47 (м, 2H), 4,06 - 4,15 (м, 2H), 4,16 - 4,25 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,10 (с, 1H).	E	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,88 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-37	Ізомер 2: етил 2-[4-гідрокси-4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 47	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,65 - 1,88 (м, 6 H), 1,93 - 2,04 (м, 4 H), 2,14 - 2,26 (м, 2H), 2,36 - 2,47 (м, 2 H), 2,62 - 2,72 (м, 1 H), 3,12 - 3,20 (м, 2 H), 3,23 - 3,31 (м, 2H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 5,04 (с, 1 H), 6,77 (с, 1 H), 6,94 (с, 1 H), 11,71 (с, 1 H)	H	m/z 349 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 7,05 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

1-38	Ізомер 2: етил 2-[4-(1H-імідазол-2-іл)-4-метоксипіперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 48	B	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,71 - 1,86 (м, 6 H), 1,89 - 2,08 (м, 6 H), 2,53 - 2,58 (м, 2 H), 2,59 - 2,71 (м, 1 H), 2,84 (с, 3 H), 3,11 - 3,20 (м, 2 H), 3,22 - 3,29 (м, 2H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 6,82 (с, 1 H), 7,09 (с, 1 H), 11,94 (с, 1 H)	F	m/z 363 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,41 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-39	Ізомер 2: етил 2-[4-гідрокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 49	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,17 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,70 - 1,90 (м, 6 H), 1,93 - 2,04 (м, 4 H), 2,11 - 2,24 (м, 2H), 2,42 - 2,47 (м, 2 H), 2,63 - 2,72 (м, 1 H), 3,11 - 3,18 (м, 2 H), 3,24 - 3,30 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 5,09 (с, 1 H), 6,70 (с, 1 H), 7,00 (с, 1 H)	G	m/z 363 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 4,05 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-40	Ізомер 2: етил 2-[4-метокси-4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 50	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,17 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,72 - 2,21 (м, 12 H), 2,60 - 2,72 (м, 1 H), 2,87 (с, 3 H), 3,11 - 3,18 (м, 2 H), 3,24 - 3,30 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 6,78 (с, 1 H), 7,11 (с, 1 H)	F	m/z 377 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,50 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-41	Ізомер 2: етил 2-[4-метил-4-(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 24	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,35 - 1,40 (м, 3H), 1,56 - 2,12 (м, 11H), 2,30 - 2,39 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,57 - 2,78 (м, 2H), 3,21 - 3,45 (м, 4H), 4,11 (к, J = 7,0 Гц, 2H)	C	m/z 363 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,70 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-42	Ізомер 2: метил 2-[4-(4-метил-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 73	at	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,82 - 2,19 (м, 15 H), 2,82 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 H), 2,92 - 3,05 (м, 2 H), 3,27 (с, 2 H), 3,34 - 3,44 (м, 2 H), 3,66 (с, 3 H), 4,02 - 4,16 (м, 1 H), 7,27 (с, 1 H), 7,44 (с, 1 H)	E	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,77 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-43	Ізомер 2: етил 2-[4-(1,2-оксазол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 74	at	(400 МГц, метанол-d ₄) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,65 - 1,82 (м, 2 H), 1,84 - 2,20 (м, 10 H), 2,72 - 3,02 (м, 4 H), 3,27 (с, 2 H), 3,39 (к, J = 6,6 Гц, 2 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 6,18 (с, 1 H), 8,27 (с, 1 H)	E	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,14 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

1-44	Ізомер 2: етил 2-[4-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 119	at	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,2 Гц, 3 Н), 1,82 - 2,17 (м, 12 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,83 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 Н), 3,00 (д, J = 9,4 Гц, 2 Н), 3,27 (с, 2 Н), 3,39 (к, J = 6,5 Гц, 2 Н), 4,01 - 4,15 (м, 3 Н), 6,04 (д, J = 2,3 Гц, 1 Н), 7,52 (д, J = 2,3 Гц, 1 Н)	Е	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,11 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-45	Ізомер 2: метил 2-[4-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 119	at	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,81 - 2,17 (м, 12 Н), 2,22 (с, 3 Н), 2,83 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 Н), 2,95 - 3,05 (м, 2 Н), 3,27 (с, 2 Н), 3,39 (т, J = 6,4 Гц, 2 Н), 3,66 (с, 3 Н), 4,00 - 4,13 (м, 1 Н), 6,04 (д, J = 2,3 Гц, 1 Н), 7,52 (д, J = 2,3 Гц, 1 Н)	Е	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,84 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-46	Ізомер 2: метил 2-[4-(1-етил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 120	at	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,37 (т, J = 7,2 Гц, 3 Н), 1,60 - 1,78 (м, 2 Н), 1,84 - 2,01 (м, 8 Н), 2,07 - 2,18 (м, 2 Н), 2,67 - 2,88 (м, 2 Н), 2,99 (д, J = 11,7 Гц, 2 Н), 3,27 (с, 2 Н), 3,39 (т, J = 6,4 Гц, 2 Н), 3,66 (с, 3 Н), 4,12 (к, J = 7,3 Гц, 2 Н), 6,09 (д, J = 2,0 Гц, 1 Н), 7,38 (д, J = 2,0 Гц, 1 Н)	Е	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,89 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-47	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-етил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 120	at	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,2 Гц, 3 Н), 1,37 (т, J = 7,22 Гц, 3 Н), 1,60 - 1,78 (м, 2 Н), 1,82 - 2,04 (м, 8 Н), 2,07 - 2,19 (м, 2 Н), 2,67 - 2,87 (м, 2 Н), 2,99 (д, J = 11,7 Гц, 2 Н), 3,27 (с, 2 Н), 3,39 (к, J = 6,6 Гц, 2 Н), 4,05 - 4,18 (м, 4 Н), 6,09 (д, J = 1,6 Гц, 1 Н), 7,38 (д, J = 1,6 Гц, 1 Н)	Е	m/z 361 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,23 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-48	Ізомер 2: метил 2-[4-(1-пропіл-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 173	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,58 - 2,19 (м, 13 Н), 2,52 - 2,87 (м, 2 Н), 2,93 - 3,12 (м, 2 Н), 3,23 - 3,51 (м, 5 Н), 3,68 (с, 3 Н), 4,00 (т, J=7,3 Гц, 2 Н), 6,05 (уш. с., 1 Н), 7,42 (с, 1 Н)	В	m/z 361 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,66 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-49	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-пропіл-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 173	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,56 - 2,20 (м, 13 Н), 2,51 - 2,83 (м, 2 Н), 2,90 - 3,12 (м, 2 Н), 3,25 - 3,50 (м, 5 Н), 4,00 (т, J=7,4 Гц, 2 Н), 4,12 (к, J=7,3 Гц, 2 Н), 6,05 (уш. с., 1 Н), 7,42 (с, 1 Н)	В	m/z 375 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,16 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

1-50	Ізомер 2: етил-2-[4-(1,3-тіазол-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 164	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,51 - 2,31 (м, 11 H), 2,63 - 3,16 (м, 4 H), 3,20 - 3,47 (м, 5 H), 4,12 (к, J=7,3 Гц, 2 H), 6,90 - 7,05 (уш. с., 1 H), 8,76 (с, 1 H)	B	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,39 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі
1-51	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(2-метоксиетил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 1-1 i 165	g	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,74 - 2,15 (м, 12 H), 2,72 (уш. с., 2 H), 3,01 (уш. с., 2 H), 3,28 - 3,46 (м, 4 H), 3,32 (с, 3 H), 3,61 (т, J=5,5 Гц, 2 H), 4,04 (т, J=5,5 Гц, 2 H), 4,11 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 6,89 (с, 1 H), 6,96 (с, 1 H)	B	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,56 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі
1-52	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(ціанометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 1-1 i 166	h	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,47 - 2,32 (м, 11 H), 2,64 - 3,26 (м, 4 H), 3,27 - 3,50 (м, 5 H), 4,06 - 4,17 (м, 2 H), 4,90 (с, 2 H), 6,97 (уш. с., 1 H), 7,02 (с, 1 H)	B	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,24 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі
1-53	Ізомер 2: (2-{1-[6-(етокси-карбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-іл}-1H-імідазол-1-іл)оцтова кислота	Приклад 1-1 i 167	i	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,18 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,59 - 1,94 (м, 10 H), 1,95 - 2,08 (м, 2 H), 2,80 - 2,93 (м, 2 H), 3,95 - 4,07 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,29 - 4,38 (уш. с., 2 H), 6,70 (с, 1 H), 6,89 (с, 1 H). 7 протонів сховані за піком води.	B	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,57 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-54	Ізомер 2: етил 2-(4-{1-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 1-53 i 168	i	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,71 - 2,33 (м, 11 H), 2,68 - 3,20 (м, 4 H), 2,81 (д, J=4,7 Гц, 3 H), 3,27 - 3,48 (м, 5 H), 4,11 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,66 (с, 2 H), 6,01 (уш.с., 1 H), 6,91 (д, J=5,5 Гц, 1 H), 7,05 (с, 1 H)	B	m/z 404 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,18 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі
1-55	Ізомер 2: метил 2-[4-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 177	as	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 1,51 - 2,26 (м, 15 H), 2,56 - 2,82 (м, 2 H), 2,92 - 3,14 (м, 2 H), 3,20 - 3,53 (м, 4 H), 3,69 (с, 3 H), 3,83 (с, 3 H), 7,18 (с, 1 H)	B	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,22 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-56	Ізомер 2: етил 2-[4-(1,4-диметил-1H-піразол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 177	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,63 (с, 5 H), 1,68 - 2,25 (м, 10 H), 2,43 - 2,75 (м, 2 H), 2,84 - 3,06 (м, 2 H), 3,29 - 3,43 (м, 4 H), 3,82 (уш. с., 3 H), 4,10 - 4,18 (м, 2 H), 7,18 (с, 1 H)	B	m/z 361 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,70 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

1-57	Ізомер 2: метил 2-[4-(1,4-диметил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 178	As	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 1,53 - 2,20 (м, 15 Н), 2,54 - 2,90 (м, 2 Н), 2,94 - 3,17 (м, 2 Н), 3,27 - 3,50 (м, 4 Н), 3,68 (с, 3 Н), 3,77 (с, 3 Н), 7,04 (с, 1 Н)	B	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,74 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-58	Ізомер 2: етил 2-[4-(1,4-диметил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 178	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,67 - 2,19 (м, 15 Н), 2,54 - 2,82 (м, 2 Н), 2,93 - 3,12 (м, 2 Н), 3,25 - 3,48 (м, 4 Н), 3,77 (с, 3 Н), 4,11 (к, J=7,3 Гц, 2 Н), 7,04 (с, 1 Н)	B	m/z 361 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,07 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-59	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-етил-4-метил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 173	b	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,77 (д, J=10,7 Гц, 2 Н), 1,90 - 2,10 (м, 8 Н), 2,10 - 2,24 (м, 2 Н), 2,13 (с, 3 Н), 2,79 - 2,96 (м, 2 Н), 3,08 (д, J=8,9 Гц, 2 Н), 3,28 - 3,30 (м, 2 Н), 3,37 - 3,45 (м, 2 Н), 4,07 - 4,18 (м, 4 Н), 7,18 (с, 1 Н)	I	m/z 375 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,22 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі
1-60	Ізомер 2: етил 2-[4-(4-етил-1-метил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 251	b	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,18 - 1,40 (м, 6 Н), 1,96 - 2,10 (м, 3Н), 2,11 - 2,31 (м, 5Н), 2,33 - 2,46 (м, 2Н), 2,59 (к, J = 7,5 Гц, 2Н), 2,67 - 2,84 (м, 2Н), 3,07 - 3,23 (м, 1Н), 3,37 - 3,61 (м, 6Н), 3,85 (с, 3Н), 4,13 (к, J = 6,8 Гц, 3Н), 7,28 (с, 1Н).	I	m/z 375 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,36 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-61	Ізомер 2: етил 2-[4-(2Н-1,2,3-триазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 247	ak	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,27 (т, J = 7,1 Гц, 3Н), 1,88 - 2,02 (м, 4Н), 2,12 - 2,28 (м, 8Н), 2,81 - 2,92 (м, 1Н), 2,93 - 3,05 (м, 2Н), 3,27 - 3,36 (м, 2Н), 3,37 - 3,46 (м, 2Н), 4,12 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 4,51 - 4,61 (м, 1Н), 7,69 (с, 2Н).	I	m/z 334 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,90 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-62	Ізомер 2: етил 2-[4-(1Н-тетразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 215	b	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,90 - 2,00 (м, 4 Н), 2,05 - 2,21 (м, 6 Н), 2,21 - 2,32 (м, 2 Н), 2,81 - 2,91 (м, 1 Н), 3,02 (д, J=7,3 Гц, 2 Н), 3,28 (с, 2 Н), 3,36 - 3,44 (м, 2 Н), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 2 Н), 4,60 - 4,71 (м, 1 Н), 9,26 (с, 1 Н)	I	m/z 335 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,47 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі

1-63	Ізомер 2: етил 2-[4-(5-метил-1H-тетразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 255	b	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,20 - 1,34 (м, 4H), 1,90 – 2,03 (м, 4H), 2,04 - 2,32 (м, 9H), 2,61 (с, 3H), 2,84 - 2,93 (м, 1H), 3,02 – 3,13 (м, 2H), 3,30 - 3,52 (м, 2H), 4,12 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,42- 4,54 (м, 1H).	I	m/z 349 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,44 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-64	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-метил-1H-тетразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 195	b	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,82 - 2,31 (м, 8 H), 2,74 - 3,72 (м, 12 H), 4,02 - 4,16 (м, 5 H)	I	m/z 349 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,40 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-65	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-етил-1H-тетразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 320	ak	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,42 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 1,62 - 1,96 (м, 10 H), 1,96 - 2,07 (м, 2 H), 2,66 - 2,76 (м, 1 H), 2,82 - 2,91 (м, 2 H), 2,95 - 3,06 (м, 1 H), 3,17 (д, J=7,0 Гц, 2 H), 3,25 - 3,32 (м, 2 H), 4,00 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 4,39 (к, J=7,3 Гц, 2 H)	I	m/z 363 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,75 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-66	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-етил-2H-тетразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 319	ak	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,49 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 1,61 - 1,75 (м, 2 H), 1,75 - 1,92 (м, 6 H), 1,92 - 2,06 (м, 4 H), 2,63 - 2,74 (м, 1 H), 2,79 (д, J=11,3 Гц, 2 H), 2,88 (тт, J=11,4, 4,0 Гц, 1 H), 3,16 (д, J=6,7 Гц, 2 H), 3,28 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,00 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,64 (к, J=7,3 Гц, 2 H)	I	m/z 363 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,06 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
1-67	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-циклопропіл-1H-тетразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 218	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,12 - 1,26 (м, 7 H), 1,66 - 1,94 (м, 8 H), 1,94 - 2,06 (м, 4 H), 2,66 - 2,79 (м, 1 H), 2,89 (д, J=11,6 Гц, 2 H), 3,03 - 3,14 (м, 1 H), 3,18 (д, J=7,0 Гц, 2 H), 3,26 - 3,35 (м, 2 H), 3,84 (с, 1 H), 3,96 - 4,07 (м, 2 H)	I	m/z 375 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,88 хв, малоактивна в ультрафіолетовому світлі
1-68	Ізомер 2: (1,1- ² H ₂)етил 2-[4-(1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	302 i 304	j	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (с, 3 H), 1,73 - 2,03 (м, 12 H), 2,61 - 2,74 (м, 1 H), 2,78 - 2,88 (м, 2 H), 3,14 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 3,26 (к, J=6,6 Гц, 2 H), 4,08 - 4,17 (м, 1 H), 6,20 (т, J=2,0 Гц, 1 H), 7,37 - 7,44 (м, 1 H), 7,71 - 7,81 (м, 1 H)	E	m/z 335 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,59 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

1-69	Ізомер 2: (2,2,2- ² H ₃)етил 2-[4-(1H-піразол-1-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	302 i 305	J	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,73 - 2,03 (м, 12 H), 2,61 - 2,74 (м, 1 H), 2,84 (д, J=7,8 Гц, 2 H), 3,14 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 3,26 (к, J=6,6 Гц, 2 H), 3,96 (с, 2 H), 4,07 - 4,17 (м, 1 H), 6,20 (т, J=2,0 Гц, 1 H), 7,35 - 7,45 (м, 1 H), 7,68 - 7,80 (м, 1 H)	E	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,58 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-70	Ізомер 2: (² H ₅)етил 2-[4-(1H-піразол-1-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	302 i 303	j	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,73 - 2,03 (м, 12 H), 2,68 (т, J=7,4 Гц, 1 H), 2,84 (д, J=7,8 Гц, 2 H), 3,14 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 3,22 - 3,29 (м, 2 H), 4,07 - 4,15 (м, 1 H), 6,20 (т, J=2,0 Гц, 1 H), 7,36 - 7,43 (м, 1 H), 7,75 (м, 1 H)	E	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,58 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-71	Ізомер 2: (1,1- ² H ₂)етил 2-[4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	306 i 304	j	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (с, 3 H), 1,47 (к, J=11,8 Гц, 2 H), 1,65 - 1,94 (м, 8 H), 1,94 - 2,03 (м, 2 H), 2,56 - 2,72 (м, 2 H), 2,82 (д, J=11,3 Гц, 2 H), 3,13 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 3,23 - 3,28 (м, 2 H), 3,68 - 3,74 (с, 3 H), 6,02 (с, 1 H), 7,25 (д, J=1,6 Гц, 1 H)	E	m/z 349 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,59 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-72	Ізомер 2: (2,2,2- ² H ₃)етил 2-[4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	306 i 305	j	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,47 (к, J=12,0 Гц, 2 H), 1,72 - 1,93 (м, 8 H), 1,93 - 2,03 (м, 2 H), 2,56 - 2,71 (м, 2 H), 2,82 (д, J=10,2 Гц, 2 H), 3,13 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 3,22 - 3,29 (м, 2 H), 3,68 - 3,75 (с, 3 H), 3,96 (с, 2 H), 6,02 (с, 1 H), 7,25 (д, J=1,6 Гц, 1 H)	E	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,58 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
1-73	Ізомер 2: (² H ₅)етил 2-[4-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	306 i 303	j	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,40 - 1,54 (м, 2 H), 1,67 - 1,93 (м, 8 H), 1,94 - 2,05 (м, 2 H), 2,57 - 2,71 (м, 2 H), 2,82 (д, J=10,9 Гц, 2 H), 3,13 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 3,22 - 3,28 (м, 2 H), 3,72 (с, 3 H), 6,02 (с, 1 H), 7,23 - 7,28 (м, 1 H)	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,56 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-1	Ізомер 2: етил 2-[4-(піролідин-2-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 53	m	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J = 7,1 Гц, 3 H), 1,49 - 1,87 (м, 13 H), 1,97 (т, J = 9,2 Гц, 2 H), 2,55 - 2,85 (м, 9 H), 3,14 (д, J = 6,1 Гц, 2 H), 3,24 - 3,27 (м, 1 H), 4,00 (к, J = 7,1 Гц, 2 H), NH не спостерігали	F	m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,70 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-2	Ізомер 2:етил 2-[4-(1-формілпіролідін-2-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	122 i 63	K	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,17 - 1,57 (м, 5 H), 1,59 - 2,30 (м, 14 H), 2,57 - 2,73 (м, 1 H), 2,84 - 3,01 (м, 2 H), 3,17 - 3,51 (м, 6 H), 3,55 - 3,75 (м, 2 H), 4,12 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 8,19 - 8,31 (м, 1 H)	G	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,07 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-3	Ізомер 2:етил 2-[4-(1-ацетилпіролідін-2-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	122 i 60	m	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,22 - 1,31 (м, 3 H), 1,53 - 1,77 (м, 11 H), 1,78 - 1,99 (м, 6 H), 2,00 - 2,12 (м, 5 H), 2,58 - 2,69 (м, 1 H), 2,84 - 2,99 (м, 2 H), 3,22 - 3,33 (м, 2 H), 3,34 - 3,53 (м, 3 H), 4,13 (к, J = 7,2 Гц, 2 H)	G	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,22 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-4	Ізомер 2:етил 2-[4-[1-(трифлуоруетил) піролідін-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	122 i 62	L	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,27 (т, J = 7,1 Гц, 3 H), 1,30 - 1,68 (м, 6 H), 1,74 - 2,21 (м, 12 H), 2,75 - 2,90 (м, 1 H), 3,00 (д, J = 10,4 Гц, 2 H), 3,39 - 3,45 (м, 2 H), 3,51 - 3,61 (м, 1 H), 3,75 - 3,87 (м, 1 H), 4,11 (к, J = 7,1 Гц, 2 H), 4,15 - 4,23 (м, 1 H), 4,64 (уш. с., 1 H)	G	m/z 432 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 6,50 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-5	Ізомер 2:метил 2-[4-(1-пропаноїлпіролідін-2-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	323 i 54	m	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 0,97 (т, J = 7,1 Гц, 3 H), 1,11 - 1,27 (м, 2 H), 1,36 - 1,62 (м, 4 H), 1,66 - 1,89 (м, 9 H), 1,93 - 2,02 (м, 2 H), 2,24 (к, J = 7,1 Гц, 2 H), 2,56 - 2,65 (м, 1 H), 2,74 - 2,86 (м, 2 H), 3,14 (д, J = 2,8 Гц, 2 H), 3,22 - 3,30 (м, 3 H), 3,39 - 3,47 (м, 1 H), 3,56 (с, 3 H), 3,84 - 3,92 (м, 1 H)	G	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,21 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-6	Ізомер 2:етил-2-[4-(1-пропаноїлпіролідін-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	122 i 54	m	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 0,93 - 0,99 (м, 3 H), 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,20 - 1,27 (м, 1 H), 1,35 - 1,44 (м, 2 H), 1,45 - 1,62 (м, 2 H), 1,64 - 1,89 (м, 7 H), 1,90 - 2,01 (м, 2 H), 2,19 - 2,29 (м, 2 H), 2,54 - 2,63 (м, 3 H), 2,78 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,14 (д, J = 6,1 Гц, 2 H), 3,22 - 3,30 (м, 2 H), 3,39 - 3,48 (м, 3 H), 3,76 - 3,91 (м, 1 H), 3,99 (к, J = 7,0 Гц, 2 H)	G	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,27 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-7	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-пропаноїл-піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	54 i 127	m	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 0,92 - 1,00 (м, 3 H), 1,12 - 1,28 (м, 6 H), 1,32 - 1,63 (м, 4 H), 1,64 - 1,90 (м, 10 H), 1,92 - 2,03 (м, 2 H), 2,19 - 2,29 (м, 2 H), 2,73 - 2,88 (м, 2 H), 3,14 (д, J = 5,5 Гц, 2 H), 3,23 - 3,30 (м, 2 H), 3,38 - 3,47 (м, 1 H), 3,74 - 3,93 (м, 1 H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2 H)	F	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,69 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-8	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(циклопропілкарбоніл) піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	59 i 127	m	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 0,73 - 0,87 (м, 3 H), 0,88 - 1,03 (м, 1 H), 1,24 (т, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,30 - 1,46 (м, 2 H), 1,49 - 2,03 (м, 15 H), 2,04 - 2,15 (м, 2 H), 2,67 - 2,82 (м, 1 H), 2,89 - 3,01 (м, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 3,34 - 3,42 (м, 2 H), 3,63 (с, 1 H), 4,01 - 4,15 (м, 3 H)	E	m/z 404 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,49 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-9	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(циклобутилкарбоніл) піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	60 i 127	m	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3 H), 1,28 - 1,61 (м, 5 H), 1,66 - 2,28 (м, 20 H), 2,67 - 2,78 (м, 1 H), 2,88 - 2,99 (м, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 3,35 - 3,52 (м, 3 H), 3,99 - 4,05 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,1 Гц, 2 H)	E	m/z 418 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,67 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-10	Ізомер 2: метил 2-{4-[1-(метоксикарбоніл) піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	55 i 323	m	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,07 - 1,26 (м, 2 H), 1,38 - 1,49 (м, 2 H), 1,50 - 1,62 (м, 2 H), 1,69 - 1,78 (м, 6 H), 1,78 - 1,88 (м, 2 H), 1,93 - 2,01 (м, 2 H), 2,54 - 2,65 (м, 2 H), 2,80 (д, J = 10,1 Гц, 2 H), 3,15 (д, J = 2,8 Гц, 2 H), 3,24 - 3,31 (м, 2 H), 3,37 - 3,43 (м, 2 H), 3,53 - 3,60 (м, 6 H), 3,62 - 3,70 (м, 1 H)	G	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,62 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-11	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(метоксикарбоніл) піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	55 i 122	m	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,09 - 1,28 (м, 6 H), 1,40 - 1,52 (м, 2 H), 1,70 - 1,88 (м, 8 H), 1,93 - 2,05 (м, 2 H), 2,53 - 2,59 (м, 3 H), 2,76 - 2,89 (м, 1 H), 3,10 - 3,31 (м, 7 H), 3,56 (с, 3 H), 3,63 - 3,70 (м, 1 H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2 H)	G	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,74 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-12	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(метоксикарбоніл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	55 i 127	m	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,07 - 1,29 (м, 6 H), 1,38 - 1,50 (м, 2 H), 1,50 - 1,63 (м, 2 H), 1,69 - 1,87 (м, 8 H), 1,92 - 2,03 (м, 2 H), 2,57 - 2,66 (м, 1 H), 2,80 (д, J = 10,4 Гц, 2 H), 3,14 (д, J = 5,8 Гц, 2 H), 3,27 (к, J = 6,5 Гц, 2 H), 3,38 - 3,43 (м, 2 H), 3,56 (с, 3 H), 3,67 (уш. с., 1 H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2 H)	F	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,73 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-13	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-1-(метоксикарбоніл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	55 i 162	m	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3 H), 1,29 - 1,46 (м, 2 H), 1,51 - 1,63 (м, 2 H), 1,66 - 1,97 (м, 11 H), 2,04 - 2,15 (м, 2 H), 2,73 (квінт, J = 8,0 Гц, 1 H), 2,93 (д, J = 11,4 Гц, 2 H), 3,25 (с., 3 H), 3,33 - 3,43 (м, 2 H), 3,44 - 3,55 (м, 1 H), 3,66 (с, 3 H), 3,72 - 3,84 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,1 Гц, 2 H)	E	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,30 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-14	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(етоксикарбоніл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	56 i 122	m	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,11 - 1,21 (м, 6 H), 1,38 - 1,63 (м, 6 H), 1,67 - 1,87 (м, 9 H), 1,92 - 2,00 (м, 2 H), 2,55 - 2,67 (м, 2 H), 2,75 - 2,84 (м, 2 H), 3,09 - 3,22 (м, 3 H), 3,24 - 3,30 (м, 2 H), 3,62 - 3,69 (м, 1 H), 4,00 (м, 4 H)	G	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 6,01 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-15	Ізомер 2: метил 2-{4-[(2S)-1-(метилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	57 i 157	m	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 - 1,42 (м, 2 H), 1,51 - 1,64 (м, 2 H), 1,67 - 1,98 (м, 12 H), 2,09 (дд, J = 11,0, 7,6 Гц, 2 H), 2,68 - 2,77 (м, 4 H), 2,93 (д, J = 11,0 Гц, 2 H), 3,22 - 3,26 (м, 2 H), 3,35 - 3,41 (м, 3 H), 3,66 (с, 3 H), 3,82 - 3,91 (м, 1 H), NH не спостерігали	E	m/z 379 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,23 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-16	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(метилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	57 i 122	m	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,37 - 1,47 (м, 2 H), 1,49 - 1,63 (м, 3 H), 1,64 - 1,88 (м, 9 H), 1,92 - 2,03 (м, 2 H), 2,53 - 2,64 (м, 4 H), 2,73 - 2,85 (м, 2 H), 3,08 - 3,30 (м, 7 H), 3,67 - 3,76 (м, 1 H), 3,99 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 5,93 - 6,02 (м, 1 H)	G	m/z 393 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 5,46 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-17	Ізомер 1: етил 2-{4-[(2S)-1-(метилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	57 i 127	m	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,25 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,28 - 1,43 (м, 2 H), 1,49 - 1,64 (м, 2 H), 1,66 - 1,95 (м, 12 H), 2,06 - 2,15 (м, 2 H), 2,65 - 2,78 (м, 4 H), 2,93 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,21 - 3,29 (м, 2 H), 3,33 - 3,38 (м, 3 H), 3,82 - 3,89 (м, 1 H), 4,10 (к, J = 7,0 Гц, 2 H) NH не спостерігали	E	m/z 393 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,99 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-17	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(метилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	57 i 127	m	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3 H), 1,27 - 1,42 (м, 2 H), 1,50 - 1,63 (м, 2 H), 1,67 - 1,96 (м, 12 H), 2,04 - 2,13 (м, 2 H), 2,66 - 2,78 (м, 4 H), 2,93 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,23 - 3,27 (м, 2 H), 3,34 - 3,41 (м, 3 H), 3,83 - 3,89 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,1 Гц, 2 H)	E	m/z 393 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,16 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-18	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-1-(метилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	57 i 162	m	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,29 - 1,43 (м, 2 H), 1,50 - 1,65 (м, 2 H), 1,66 - 1,98 (м, 11 H), 2,09 (дд, J = 11,1, 7,6 Гц, 2 H), 2,67 - 2,77 (м, 4 H), 2,93 (д, J = 11,0 Гц, 2 H), 3,22 - 3,27 (м, 4 H), 3,35 - 3,42 (м, 2 H), 3,82 - 3,89 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), NH не спостерігали	E	m/z 393 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,20 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-19	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(етилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилата	122 i 158	q	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,16 (т, J = 7,3 Гц, 3 H), 1,22 - 1,41 (м, 5 H), 1,50 - 1,74 (м, 4 H), 1,76 - 1,96 (м, 9 H), 1,99 - 2,10 (м, 2 H), 2,56 - 2,69 (м, 1 H), 2,82 - 2,98 (м, 2 H), 3,18 - 3,47 (м, 8 H), 3,86 - 3,97 (м, 1 H), 4,06 - 4,25 (м, 3 H)	G	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 5,46 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-20	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(диметилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	58 i 122	m	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,08 - 1,15 (м, 2 H), 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,36 - 1,63 (м, 7 H), 1,70 - 1,88 (м, 6 H), 1,93 - 2,01 (м, 2 H), 2,73 (с, 6 H), 2,78 - 2,87 (м, 2 H), 3,12 - 3,30 (м, 7 H), 3,87 - 3,95 (м, 1 H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2 H)	G	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 5,81 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-21	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(диметилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	58 i 127	m	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,09 - 1,15 (м, 2 H), 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,38 - 1,69 (м, 7 H), 1,72 - 1,89 (м, 6 H), 1,93 - 2,03 (м, 2 H), 2,72 (с, 6 H), 2,78 - 2,82 (м, 2 H), 3,11 - 3,30 (м, 7 H), 3,86 - 3,95 (м, 1 H), 3,99 (к, J = 7,0 Гц, 2 H)	G	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 5,92 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-22	Ізомер 2: етил 2-[4-(1-метилпіролідин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	122	o	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,22 - 1,45 (м, 7 H), 1,54 - 1,87 (м, 8 H), 1,88 - 2,01 (м, 4 H), 2,08 - 2,17 (м, 2 H), 2,17 - 2,32 (м, 1 H), 2,35 (с, 3 H), 2,72 - 2,84 (м, 1 H), 2,93 - 3,02 (м, 2 H), 3,03 - 3,12 (м, 1 H), 3,28 (с, 2 H), 3,37 - 3,46 (м, 2 H), 4,11 (к, J = 7,0 Гц, 2 H)	H	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 6,86 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-23	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(N-метилгліцил)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	75 i 122	n	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,16 - 1,39 (м, 4 H), 1,40 - 1,52 (м, 1 H), 1,54 - 1,75 (м, 3 H), 1,76 - 2,13 (м, 12 H), 2,45 (с, 3 H), 2,56 - 2,71 (м, 1 H), 2,82 - 2,97 (м, 2 H), 3,20 - 3,48 (м, 8 H), 4,07 - 4,20 (м, 3 H) NH не спостерігали.	H	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,77 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-24	Ізомер 2: етил 2-{4-[1-(метоксикарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	76 i 122	m	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,17 - 1,47 (м, 5 H), 1,48 - 2,27 (м, 15 H), 2,56 - 2,76 (м, 1 H), 2,85 - 3,02 (м, 2 H), 3,14 - 3,53 (м, 6 H), 3,74 (с, 3 H), 3,91 - 4,03 (м, 1 H), 4,06 - 4,19 (м, 2 H) NH не спостерігали.	H	m/z 409 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,23 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-25	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(пропан-2-ілкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	77 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,09 - 1,17 (м, 6 H), 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,28 - 1,44 (м, 2 H), 1,50 - 1,65 (м, 2 H), 1,66 - 1,99 (м, 11 H), 2,04 - 2,15 (м, 2 H), 2,68 - 2,79 (м, 1 H), 2,93 (д, J = 10,9 Гц, 2 H), 3,22 - 3,28 (м, 4 H), 3,38 (к, J = 6,6 Гц, 2 H), 3,85 - 3,94 (м, 2 H), 4,08 (к, J = 7,0 Гц, 2 H) NH не спостерігали.	E	m/z 421 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,15 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-26	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(2,2,2-трифлуороетил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	78 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,29 - 1,43 (м, 2 H), 1,48 - 1,65 (м, 2 H), 1,66 - 2,00 (м, 11 H), 2,04 - 2,14 (м, 2 H), 2,67 - 2,79 (м, 1 H), 2,94 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,25 (с, 3 H), 3,33 - 3,42 (м, 3 H), 3,63 - 3,78 (м, 1 H), 3,85 - 3,98 (м, 2 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H) NH не спостерігали.	E	m/z 461 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,03 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-27	Ізомер 2: етил 2-(4-[(2S)-1-(азетидин-1-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	79 i 127	q	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,08 - 1,22 (м, 6 H), 1,38 - 1,89 (м, 13 H), 1,98 (уш. с., 2 H), 2,07 - 2,20 (м, 2 H), 3,03 - 3,31 (м, 7 H), 3,67 (к, J = 7,6 Гц, 2 H), 3,79 - 3,88 (м, 1 H), 3,91 - 4,07 (м, 5 H)	H	m/z 419 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,88 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-28	Ізомер 2: етил 2-(4-[(2S)-1-(морфолін-4-ілкарбоніл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	80 i 127	q	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,02 - 1,19 (м, 5 H), 1,33 - 1,61 (м, 7 H), 1,64 - 1,86 (м, 6 H), 1,93 (т, J = 9,2 Гц, 2 H), 2,52 - 2,62 (м, 1 H), 2,75 (д, J = 9,8 Гц, 2 H), 2,96 - 3,06 (м, 2 H), 3,08 - 3,28 (м, 7 H), 3,44 - 3,61 (м, 4 H), 3,87 - 4,00 (м, 3 H), 4,05 - 4,13 (м, 1 H)	E	m/z 449 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,29 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-29	Ізомер 2: етил 2-(4-[(2S)-1-(циклопропілкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	81 i 127	q	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 0,28 - 0,40 (м, 2 H), 0,43 - 0,53 (м, 2 H), 1,02 - 1,24 (м, 5 H), 1,39 (т, J = 11,3 Гц, 2 H), 1,43 - 1,58 (м, 2 H), 1,58 - 1,85 (м, 6 H), 1,94 (т, J = 9,2 Гц, 2 H), 2,52 - 2,61 (м, 1 H), 2,76 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,07 - 3,19 (м, 7 H), 3,19 - 3,28 (м, 1 H), 3,66 - 3,76 (м, 1 H), 3,97 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,04 - 4,15 (м, 2 H), 6,09 (д, J = 2,7 Гц, 1 H)	E	m/z 419 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,24 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-30	Ізомер 2: етил 2-(4-[(2S)-1-(циклобутилкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	82 i 127	q	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,02 - 1,22 (м, 5 H), 1,29 - 1,57 (м, 6 H), 1,58 - 1,98 (м, 10 H), 1,99 - 2,12 (м, 2 H), 2,51 - 2,60 (м, 1 H), 2,75 (д, J = 10,5 Гц, 2 H), 3,07 - 3,27 (м, 8 H), 3,71 (уш. с., 1 H), 3,97 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,04 - 4,15 (м, 2 H), 6,13 (д, J = 8,2 Гц, 1 H)	E	m/z 433 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,65 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-31	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(2-метоксиетил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	83 i 127	Q	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,01 - 1,26 (м, 5 H), 1,32 - 1,58 (м, 5 H), 1,59 - 1,86 (м, 8 H), 1,94 (т, J = 9,2 Гц, 2 H), 2,52 - 2,61 (м, 1 H), 2,76 (д, J = 10,5 Гц, 2 H), 3,02 - 3,28 (м, 13 H), 3,64 - 3,74 (м, 1 H), 3,97 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 6,01 (т, J = 5,5 Гц, 1 H)	E	m/z 437 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,06 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-32	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(піролідин-1-іл)карбоніл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	84 i 127	q	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,01 - 1,18 (м, 5 H), 1,32 - 1,86 (м, 17 H), 1,93 (т, J = 9,2 Гц, 2 H), 2,52 - 2,61 (м, 1 H), 2,75 (д, J = 9,0 Гц, 2 H), 3,02 - 3,30 (м, 9 H), 3,84 - 3,92 (м, 1 H), 3,97 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,06 - 4,12 (м, 1 H)	E	m/z 433 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,85 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-33	Ізомер 1: етил 2-{4-[(2S)-1-(метоксикарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	76 i 127	q	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,03 - 1,45 (м, 5 H), 1,47 - 2,24 (м, 16 H), 2,56 - 2,77 (м, 1 H), 2,92 (уш. с., 2 H), 3,14 - 3,53 (м, 5 H), 3,75 (с, 3 H), 3,89 - 4,04 (м, 1 H), 4,12 (к, J = 6,8 Гц, 2 H) NH не спостерігали.	I	m/z 409 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,50 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-33	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(метоксикарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	76 i 127	q	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,27 (т, J = 6,50 Гц, 3 H), 1,36 - 2,22 (м, 17 H), 2,76 (уш. с., 1 H), 2,93 - 3,10 (м, 2 H), 3,16 - 3,26 (м, 1 H), 3,28 - 3,48 (м, 5 H), 3,74 (с, 3 H), 3,99 (д, J = 5,49 Гц, 1 H), 4,14 (к, J = 6,50 Гц, 2 H) NH не спостерігали.	I	m/z 409 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,64 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-34	Ізомер 1: етил 2-(4-((2S)-1-[метокси(метил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	85 i 127	q	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,15 - 1,48 (м, 8 H), 1,56 - 2,07 (м, 11 H), 2,09 - 2,39 (м, 5 H), 2,95 - 3,11 (м, 3 H), 3,19 - 3,54 (м, 6 H), 3,57 - 3,73 (м, 3 H), 4,04 - 4,20 (м, 2 H)	I	m/z 423 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,17 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-34	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[метокси(метил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	85 i 127	q	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,19 - 1,37 (м, 7 H), 1,53 - 2,01 (м, 12 H), 2,10 - 2,27 (м, 2 H), 2,99 (с, 3 H), 3,29 - 3,45 (м, 6 H), 3,46 - 3,54 (м, 1 H), 3,59 - 3,67 (м, 3 H), 4,07 - 4,21 (м, 4 H)	I	m/z 423 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,30 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм

2-35	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(1-метилциклобутил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	86 i 127	Q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,28 - 1,39 (м, 2 H), 1,43 (с, 3 H), 1,49 - 2,02 (м, 17 H), 2,03 - 2,14 (м, 2 H), 2,15 - 2,32 (м, 2 H), 2,73 (квінт, J = 7,8 Гц, 1 H), 2,93 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,20 - 3,28 (м, 3 H), 3,33 - 3,44 (м, 3 H), 3,81 - 3,91 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H) NH не спостерігали.	E	m/z 447 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,06 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-36	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(3-метилоксетан-3-іл)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	87 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3 H), 1,28 - 1,44 (м, 2 H), 1,50 - 1,65 (м, 5 H), 1,66 - 1,98 (м, 11 H), 2,04 - 2,14 (м, 2 H), 2,67 - 2,79 (м, 1 H), 2,93 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,21 - 3,27 (м, 3 H), 3,33 - 3,42 (м, 3 H), 3,81 - 3,89 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,1 Гц, 2 H), 4,38 (д, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,72 (дд, J = 14,8, 7,0 Гц, 2 H) NH не спостерігали.	E	m/z 449 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,09 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-37	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(3,3-дифлуоропіролідин-1-іл)карбоніл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	88 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,27 - 1,40 (м, 2 H), 1,51 - 1,80 (м, 7 H), 1,81 - 1,98 (м, 6 H), 2,05 - 2,14 (м, 2 H), 2,28 - 2,45 (м, 2 H), 2,73 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 H), 2,93 (д, J = 10,9 Гц, 2 H), 3,25 (с, 3 H), 3,34 - 3,43 (м, 3 H), 3,43 - 3,57 (м, 2 H), 3,68 - 3,77 (м, 1 H), 3,82 - 3,97 (м, 1 H), 4,00 - 4,13 (м, 3 H)	E	m/z 469 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,44 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-38	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(3,3-дифлуороциклобутил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	89 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,27 - 1,44 (м, 2 H), 1,49 - 1,64 (м, 2 H), 1,65 - 2,00 (м, 12 H), 2,02 - 2,14 (м, 2 H), 2,46 - 2,63 (м, 2 H), 2,73 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 H), 2,78 - 2,89 (м, 2 H), 2,93 (д, J = 11,7 Гц, 2 H), 3,22 - 3,28 (м, 2 H), 3,34 - 3,42 (м, 3 H), 3,84 - 3,92 (м, 1 H), 4,00 - 4,13 (м, 3 H) NH не спостерігали.	E	m/z 469 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,83 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-39	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(3,3-дифлуороазетидин-1-іл)карбоніл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	90 i 127	Q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,27 - 1,40 (м, 2 H), 1,52 - 1,66 (м, 2 H), 1,67 - 1,98 (м, 11 H), 2,04 - 2,14 (м, 2 H), 2,74 (квінт, J = 8,0 Гц, 1 H), 2,93 (д, J = 10,9 Гц, 2 H), 3,16 - 3,27 (м, 3 H), 3,34 - 3,43 (м, 3 H), 3,99 (к, J = 6,1 Гц, 1 H), 4,04 - 4,22 (м, 4 H), 4,36 - 4,49 (м, 2 H)	E	m/z 455 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,83 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-40	Ізомер 2: метил 2-(4-((2S)-1-[(2,2,2-трифлуороетил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	78 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,26 - 1,44 (м, 2 H), 1,49 - 1,65 (м, 2 H), 1,66 - 1,99 (м, 12 H), 2,04 - 2,14 (м, 2 H), 2,67 - 2,82 (м, 1 H), 2,94 (д, J = 10,9 Гц, 2 H), 3,17 - 3,27 (м, 3 H), 3,35 - 3,43 (м, 2 H), 3,62 - 3,78 (м, 4 H), 3,86 - 4,00 (м, 2 H) NH не спостерігали.	E	m/z 447 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,45 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-41	Ізомер 2: метил 2-(4-((2S)-1-[(3,3-дифлуороазетидин-1-іл)карбоніл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	90 i 157	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,26 - 1,42 (м, 2 H), 1,52 - 1,66 (м, 2 H), 1,68 - 1,99 (м, 11 H), 2,04 - 2,15 (м, 2 H), 2,73 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 H), 2,93 (д, J = 10,9 Гц, 2 H), 3,17 - 3,28 (м, 3 H), 3,34 - 3,44 (м, 3 H), 3,67 (с, 3 H), 3,94 - 4,04 (м, 1 H), 4,09 - 4,24 (м, 2 H), 4,36 - 4,51 (м, 2 H)	E	m/z 441 ((M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,22 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-42	Ізомер 1: етил 2-(4-((2S)-1-[етил(пропан-2-іл)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	91 i 127	r	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,02 - 1,12 (м, 6 H), 1,17 - 1,26 (м, 6 H), 1,28 - 1,40 (м, 2 H), 1,49 - 1,98 (м, 15 H), 2,05 - 2,15 (м, 3 H), 2,67 - 2,79 (м, 2 H), 2,85 - 2,96 (м, 3 H), 3,33 - 3,41 (м, 3 H), 3,88 - 4,00 (м, 1 H), 4,02 - 4,15 (м, 3 H)	E	m/z 449 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,42 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-42	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[етил(пропан-2-іл)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	91 i 127	r	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,00 - 1,12 (м, 6 H), 1,18 - 1,27 (м, 6 H), 1,27 - 1,43 (м, 3 H), 1,43 - 1,99 (м, 13 H), 2,04 - 2,14 (м, 2 H), 2,68 - 2,78 (м, 1 H), 2,85 - 2,98 (м, 3 H), 3,25 (уш. с., 3 H), 3,37 (т, J = 6,8 Гц, 3 H), 3,88 - 4,00 (м, 1 H), 4,01 - 4,13 (м, 3 H)	E	m/z 449 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,61 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-43	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(циклобутилокси)карбоніл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	92 i 127	m	400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,78 - 0,95 (м, 5 H), 1,20 - 1,42 (м, 6 H), 1,49 - 2,17 (м, 15 H), 2,28 - 2,43 (м, 2 H), 2,57 - 2,71 (м, 1 H), 2,83 - 3,00 (м, 2 H), 3,19 - 3,61 (м, 4 H), 3,72 - 3,88 (м, 1 H), 4,13 (к, J = 7,02 Гц, 2 H), 4,88 - 5,04 (м, 1 H)	I	m/z 434 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,19 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-44	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(2-флуороетил)карбамоіл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	93 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,28 - 1,45 (м, 2 H), 1,58 (т, J = 15,6 Гц, 2 H), 1,67 - 1,99 (м, 12 H), 2,04 - 2,15 (м, 2 H), 2,73 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 H), 2,93 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 3,33 - 3,53 (м, 5 H), 3,84 - 3,92 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,35 (т, J = 5,2 Гц, 1 H), 4,47 (т, J = 5,2 Гц, 1 H) NH не спостерігали.	E	m/z 425 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,24 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-45	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(2,2-дифлуороетил)карбамоіл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	94 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,28 - 1,44 (м, 2 H), 1,50 - 1,64 (м, 2 H), 1,65 - 2,01 (м, 12 H), 2,02 - 2,15 (м, 2 H), 2,73 (квінт, J = 7,8 Гц, 1 H), 2,93 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,25 (с, 3 H), 3,33 - 3,60 (м, 4 H), 3,88 (д, J = 5,1 Гц, 1 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 5,66 - 6,01 (м, 1 H) NH не спостерігали.	E	m/z 443 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,45 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-46	Ізомер 2: етил 2-(4-[(2S)-1-(метоксиацетил)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	95 i 127	m	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,15 - 1,29 (м, 3 H), 1,30 - 1,52 (м, 4 H), 1,51 - 1,98 (м, 12 H), 2,00 - 2,15 (м, 3 H), 2,56 - 2,74 (м, 1 H), 2,80 - 3,00 (м, 2 H), 3,12 - 3,53 (м, 8 H), 3,94 - 4,20 (м, 4 H)	I	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,58 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-47	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(2-флуоретокси)карбоніл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	96 i 127	s	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,16 - 1,49 (м, 5 H), 1,50 - 2,17 (м, 17 H), 2,83 - 3,05 (м, 1 H), 3,16 - 3,64 (м, 6 H), 3,78 - 3,94 (м, 1 H), 4,13 (к, J = 6,5 Гц, 2 H), 4,24 - 4,48 (м, 2 H), 4,52 - 4,76 (м, 2 H)	I	m/z 426 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,50 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм

2-48	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(2,2,2-трифлуоретокси)карбоніл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	97 i 127	S	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,17 - 1,47 (м, 5 H), 1,49 - 2,33 (м, 15 H), 2,66 (д, J = 7,32 Гц, 1 H), 2,84 - 3,09 (м, 2 H), 3,19 - 3,46 (м, 5 H), 3,47 - 3,71 (м, 1 H), 3,84 (дд, J = 18,16, 4,4 Гц, 1 H), 4,11 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,32 - 4,67 (м, 2 H)	I	m/z 462 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,07 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2.49	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(метилсульфаніл)карбоніл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	98 i 127	s	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,15 - 1,45 (м, 5 H), 1,46 - 1,76 (м, 9 H), 1,79 - 2,13 (м, 9 H), 2,35 (с, 3 H), 2,58 - 2,72 (м, 1 H), 2,85 - 3,02 (м, 2 H), 3,21 - 3,57 (м, 4 H), 4,13 (к, J = 6,8 Гц, 2 H)	I	m/z 410 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,74 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-50	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(2-метоксиетокси)карбоніл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	99 i 127	m	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,17 - 1,31 (м, 3 H), 1,35 - 1,51 (м, 2 H), 1,52 - 2,17 (м, 18 H), 2,90 - 3,14 (м, 2 H), 3,21 - 3,47 (м, 7 H), 3,48 - 3,65 (м, 2 H), 3,76 - 3,91 (м, 1 H), 4,13 (к, J = 6,8 Гц, 2 H), 4,18 - 4,33 (м, 2 H)	I	m/z 438 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,33 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-51	Ізомер 2: етил 2-(4-[(2S)-1-[[2-(диметиламіно)етокси]карбоніл]піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	100 i 127	m	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,15 - 1,49 (м, 6 H), 1,51 - 2,18 (м, 14 H), 2,32 (с, 6 H), 2,52 - 2,80 (м, 3 H), 2,85 - 3,05 (м, 2 H), 3,14 - 3,63 (м, 7 H), 4,07 - 4,27 (м, 4 H)	I	m/z 451 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,22 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-52	Ізомер 2: етил-2-(4-[(2S)-1-(гідроксиацетил)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	101 i 127	t	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,14 - 1,51 (м, 7 H), 1,52 - 1,77 (м, 3 H), 1,77 - 2,21 (м, 10 H), 2,62 (д, J = 10,1 Гц, 1 H), 2,90 (д, J = 10,1 Гц, 2 H), 3,16 - 3,69 (м, 7 H), 3,98 - 4,28 (м, 4 H) ОН не спостерігали.	I	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,66 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-53	Ізомер 2: етил 2-(4-[(2S)-1-(3,3,3-трифлуоропропаноїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	102 i 127	u	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,21 - 1,36 (м, 4 H), 1,44 - 1,66 (м, 2 H), 1,77 (д, J = 12,8 Гц, 2 H), 1,85 - 2,08 (м, 8 H), 2,10 - 2,23 (м, 2 H), 2,23 - 2,32 (м, 2 H), 2,39 (уш. с., 2 H), 3,25 - 3,31 (м, 2 H), 3,38 - 3,70 (м, 7 H), 4,06 - 4,17 (м, 3 H)	I	m/z 446 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,42 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм

2-54	Ізомер 1: етил 2-(4-((2S)-1-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	103 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,20 - 1,28 (м, 3 Н), 1,29 - 1,47 (м, 2 Н), 1,60 (т, J = 12,3 Гц, 2 Н), 1,67 - 2,03 (м, 12 Н), 2,04 - 2,18 (м, 2 Н), 2,65 - 2,79 (м, 1 Н), 2,94 (д, J = 9,0 Гц, 2 Н), 3,33 - 3,51 (м, 5 Н), 3,91 (к, J = 5,5 Гц, 1 Н), 4,10 (к, J = 7,2 Гц, 2 Н), 4,36 - 4,55 (м, 2 Н), 7,28 (дд, J = 7,4, 5,1 Гц, 1 Н), 7,38 (д, J = 7,4 Гц, 1 Н), 7,79 (ддд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1 Н), 8,45 (д, J = 5,1 Гц, 1 Н) NH не спостерігали.	Е	m/z 470 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,99 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-54	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	103 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 Н), 1,28 - 1,46 (м, 2 Н), 1,60 (т, J = 12,3 Гц, 1 Н), 1,67 - 2,02 (м, 11 Н), 2,09 (т, J = 9,6 Гц, 2 Н), 2,73 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 Н), 2,94 (д, J = 8,6 Гц, 2 Н), 3,25 (с, 2 Н), 3,33 - 3,52 (м, 5 Н), 3,91 (д, J = 5,5 Гц, 1 Н), 4,03 - 4,14 (м, 2 Н), 4,36 - 4,55 (м, 2 Н), 7,28 (дд, J = 7,6, 5,27 Гц, 1 Н), 7,38 (д, J = 7,6 Гц, 1 Н), 7,79 (ддд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1 Н), 8,45 (д, J = 5,3 Гц, 1 Н) NH не спостерігали.	Е	m/z 470 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,17 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-55	Ізомер 1: етил 2-(4-((2S)-1-[метил(2,2,2-трифлуороетил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	104 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,16 - 1,28 (м, 3 Н), 1,29 - 1,49 (м, 2 Н), 1,51 - 1,80 (м, 6 Н), 1,81 - 2,02 (м, 8 Н), 2,10 (т, J = 8,2 Гц, 2 Н), 2,65 - 2,79 (м, 1 Н), 2,87 - 2,98 (м, 2 Н), 3,01 - 3,16 (м, 3 Н), 3,25 (с, 1 Н), 3,33 - 3,51 (м, 5 Н), 3,96 - 4,18 (м, 3 Н), 4,47 - 4,70 (м, 1 Н)	Е	m/z 475 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,02 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-55	Ізомер 2: етил 2-(4-((2S)-1-[метил(2,2,2-трифлуороетил)карбамоїл]піролідин-2-іл)піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	104 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,2 Гц, 3 Н), 1,28 - 1,42 (м, 2 Н), 1,51 - 1,80 (м, 6 Н), 1,82 - 2,03 (м, 6 Н), 2,09 (т, J = 9,8 Гц, 2 Н), 2,66 - 2,79 (м, 1 Н), 2,93 (д, J = 9,8 Гц, 2 Н), 3,04 (с, 3 Н), 3,25 (с, 2 Н), 3,33 - 3,50 (м, 6 Н), 4,01 - 4,15 (м, 3 Н), 4,53 - 4,68 (м, 1 Н)	Е	m/z 475 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,17 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-56	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(оксетан-3-илкарбамоїл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	105 i 127	Q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,27 - 1,42 (м, 2 H), 1,48 - 1,64 (м, 2 H), 1,66 - 1,99 (м, 11 H), 2,02 - 2,14 (м, 2 H), 2,72 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 H), 2,93 (д, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 3,33 - 3,43 (м, 4 H), 3,89 (к, J = 5,3 Гц, 1 H), 4,08 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,55 - 4,63 (м, 2 H), 4,78 - 4,86 (м, 3 H) NH не спостерігали.	E	m/z 435 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,82 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-57	Ізомер 2: етил 2-(4-{(2S)-1-[метил(оксетан-3-іл)карбамоїл]піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	106 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,27 - 1,43 (м, 2 H), 1,48 - 1,79 (м, 7 H), 1,81 - 2,00 (м, 7 H), 2,03 - 2,15 (м, 2 H), 2,72 (квінт, J = 7,8 Гц, 1 H), 2,81 - 2,99 (м, 4 H), 3,25 (с, 2 H), 3,33 - 3,45 (м, 4 H), 3,97 - 4,13 (м, 3 H), 4,56 - 4,84 (м, 5 H) NH не спостерігали.	E	m/z 449 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,20 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-58	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-пропантіолпіролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	При- клад 2-7 i 107	v	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,18 - 1,32 (м, 6 H), 1,36 - 1,62 (м, 4 H), 1,62 - 1,82 (м, 2 H), 1,83 - 2,16 (м, 10 H), 2,54 (уш. с., 1 H), 2,65 - 2,82 (м, 3 H), 2,93 (д, J = 10,9 Гц, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 3,38 (к, J = 6,6 Гц, 2 H), 3,56 - 3,67 (м, 1 H), 3,75 - 3,86 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,62 - 4,73 (м, 1 H)	E	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,82 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-59	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S,4S)-4-флуоро-1-пропаноїлпіролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2, 54 i 112	ap i m	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,05 - 1,15 (м, 3 H), 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,27 - 1,51 (м, 2 H), 1,52 - 1,97 (м, 9 H), 1,98 - 2,27 (м, 4 H), 2,27 - 2,48 (м, 2 H), 2,66 - 2,79 (м, 1 H), 2,87 - 3,01 (м, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 3,34 - 3,45 (м, 2 H), 3,61 - 3,75 (м, 1 H), 3,83 - 4,00 (м, 1 H), 4,03 - 4,21 (м, 3 H), 5,19 - 5,40 (м, 1 H)	E	m/z 410 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,32 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-60	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-4,4-дифлуоро-1-пропаноїлпіролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2, 54 i 113	ap i m	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,04 - 1,16 (м, 3 H), 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3 H), 1,27 - 1,43 (м, 3 H), 1,51 - 1,82 (м, 4 H), 1,83 - 2,01 (м, 5 H), 2,04 - 2,15 (м, 2 H), 2,23 - 2,54 (м, 4 H), 2,67 - 2,80 (м, 1 H), 2,87 - 3,02 (м, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 3,38 (к, J = 6,6 Гц, 2 H), 3,71 - 4,05 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,14 - 4,36 (м, 1 H)	Е	m/z 428 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,52 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-61	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-етилпіролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	114 i 127	w	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 0,99 (т, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,06 - 1,26 (м, 5 H), 1,30 - 1,41 (м, 1 H), 1,42 - 1,66 (м, 7 H), 1,67 - 1,89 (м, 4 H), 1,90 - 2,10 (м, 4 H), 2,13 - 2,22 (м, 1 H), 2,55 - 2,64 (м, 1 H), 2,65 - 2,85 (м, 3 H), 3,02 (т, J = 7,5 Гц, 1 H), 3,14 (д, J = 6,1 Гц, 2 H), 3,27 (к, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,54 - 3,67 (м, 1 H), 4,00 (к, J = 7,2 Гц, 2 H)	К	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,60 хв, активна в ультрафіолетовому світлі при 202 нм
2-62	Ізомер 2: етил 2-(4-{(2S)-1-[3-(піридин-2-іл)пропаноїл]піролідін-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	116 i 127	x	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,17 - 1,42 (м, 5 H), 1,43 - 1,59 (м, 2 H), 1,60 - 1,98 (м, 11 H), 2,08 (т, J = 9,6 Гц, 2 H), 2,65 - 2,97 (м, 5 H), 3,01 - 3,17 (м, 2 H), 3,17 - 3,28 (м, 2 H), 3,38 (к, J = 6,6 Гц, 3 H), 3,49 - 3,65 (м, 1 H), 3,96 - 4,04 (м, 1 H), 4,09 (к, J = 7,2 Гц, 2 H), 7,21 - 7,28 (м, 1 H), 7,30 - 7,36 (м, 1 H), 7,73 (ддд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1 H), 8,40 - 8,48 (м, 1 H)	Е	m/z 469 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,32 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-63	Ізомер 2: етил 2-(4-{(2S)-1-[метил(піридин-2-ілметил)карбамоїл]піролідін-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	117 i 127	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,27 - 1,42 (м, 2 H), 1,51 (д, J = 11,7 Гц, 1 H), 1,57 - 1,80 (м, 6 H), 1,82 - 2,02 (м, 7 H), 2,04 - 2,14 (м, 2 H), 2,73 (квінт, J = 7,9 Гц, 1 H), 2,84 - 2,97 (м, 5 H), 3,25 (с, 2 H), 3,38 (к, J = 6,6 Гц, 2 H), 3,47 (т, J = 7,8 Гц, 1 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 3 H), 4,42 (д, J = 16,4 Гц, 1 H), 4,64 (д, J = 16,4 Гц, 1 H), 7,31 (дд, J = 7,2, 5,00 Гц, 1 H), 7,37 (д, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,82 (дд, J = 7,8, 7,20 Гц, 1 H), 8,49 (д, J = 5,0 Гц, 1 H)	Е	m/z 484 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,72 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-64	Ізомер 2: етил 2-(4-{(2S)-1-[(піридин-2-ілметокси)карбоніл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	118 i 127	q	(300 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,20 - 1,47 (м, 5 H), 1,50 - 2,02 (м, 12 H), 2,04 - 2,19 (м, 2 H), 2,66 - 2,82 (м, 1 H), 2,94 (д, J = 10,4 Гц, 2 H), 3,26 (с, 2 H), 3,37 - 3,46 (м, 3 H), 3,51 - 3,68 (м, 1 H), 3,79 - 3,95 (м, 1 H), 3,99 - 4,19 (м, 3 H), 5,20 (с, 2 H), 7,31 - 7,41 (м, 1 H), 7,48 (д, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,87 (дд, J = 7,8, 7,7 Гц, 1 H), 8,47 - 8,57 (м, 1 H)	E	m/z 471 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,69 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-65	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-{N-[(бензилокси)карбоніл]-β-аланіл}піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127, 222 i 226	y	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J = 8,2 Гц, 3H), 1,34 - 1,48 (м, 4H), 1,52 - 2,21 (м, 9H), 2,37 - 2,71 (м, 4H), 2,91 - 3,05 (м, 3H), 3,19 - 3,59 (м, 9H), 4,04 - 4,19 (м, 4H), 5,10 (с, 2H), 5,64 (с, 1H), 7,28 - 7,42 (м, 5H).	I	m/z 541 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,51 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-66	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(β-аланіл)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127, 222 i 226	y	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,14 - 1,26 (м, 6H), 1,35 - 1,63 (м, 4H), 1,65 - 1,88 (м, 9H), 1,97 - 1,99 (м, 2H), 2,32 - 2,69 (м, 4H), 2,76 - 2,83 (м, 3H), 3,08 - 3,56 (м, 7H), 3,91 - 3,96 (м, 1H), 3,99 (к, J = 7,0 Гц, 2H).	I	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,70 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-67	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-{[2-(метиламіно)етокси]карбоніл}піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127, 234 i 235	n	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,31 - 1,34 (м, 3H), 1,41 - 1,47 (м, 2H), 1,85 - 2,01 (м, 9H), 2,34 - 2,36 (м, 5H), 2,77 - 2,79 (м, 6H), 3,32 - 3,34 (м, 6H), 3,33 - 3,37 (м, 2H), 3,41 - 3,43 (м, 2H), 3,62 - 3,73 (м, 1H), 3,86 - 3,90 (м, 2H), 4,12 - 4,14 (м, 2H).	I	m/z 437 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,10 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-68	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(2-флуороетил)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 240	z	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,03 - 1,22 (м, 5H), 1,30 - 1,41 (м, 1H), 1,42 - 1,68 (м, 8H), 1,69 - 1,78 (м, 2H), 1,78 - 1,88 (м, 2H), 1,92 - 2,01 (м, 2H), 2,09 - 2,20 (м, 1H), 2,24 - 2,43 (м, 2H), 2,44 - 2,69 (м, 2H), 2,74 - 2,85 (м, 2H), 2,88 - 3,17 (м, 3H), 3,23 - 3,31 (м, 2H), 3,99 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 4,33 - 4,66 (м, 2H).	I	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,71 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-69	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(2,2,2-трифлуороетил)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 237	Aa	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,29 - 1,54 (м, 2H), 1,60 - 1,71 (м, 3H), 1,72 - 1,85 (м, 5H), 1,90 - 2,01 (м, 4H), 2,09 - 2,17 (м, 2H), 2,42 - 2,50 (м, 1H), 2,55 - 2,65 (м, 1H), 2,76 - 2,83 (м, 1H), 2,95 - 3,05 (м, 3H), 3,20 - 3,31 (м, 3H), 3,36 - 3,39 (м, 2H), 3,39 - 3,44 (м, 2H), 4,11 (к, J = 7,2 Гц, 2H).	I	m/z 418 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,11 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-70	Ізомер 1: етил 2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-трифлуоропропіл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 236	ab	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,23 - 1,40 (м, 6H), 1,45 - 1,54 (м, 1H), 1,62 - 1,71 (м, 3H), 1,72 - 1,83 (м, 4H), 1,85 - 1,97 (м, 5H), 2,08 - 2,21 (м, 3H), 2,35 - 2,46 (м, 3H), 2,73 - 2,80 (м, 1H), 2,92 - 3,02 (м, 3H), 3,09 - 3,15 (м, 1H), 3,32 - 3,44 (м, 4H), 4,13 (к, J = 7,0 Гц, 2H).	I	m/z 432 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,54 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-70	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-трифлуоропропіл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 236	ab	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,27 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,30 - 1,39 (м, 3H), 1,46 - 1,55 (м, 1H), 1,61 - 1,69 (м, 2H), 1,74 - 1,84 (м, 4H), 1,90 - 1,99 (м, 4H), 2,09 - 2,23 (м, 3H), 2,31 - 2,47 (м, 4H), 2,73 - 2,82 (м, 1H), 2,95 - 3,03 (м, 3H), 3,09 - 3,16 (м, 1H), 3,28 (с, 2H), 3,37 - 3,43 (м, 3H), 4,11 (к, J = 7,2 Гц, 2H).	I	m/z 432 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,39 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-71	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(2-метоксиетил)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 231	w	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,21 - 1,42 (м, 9H), 1,54 - 1,99 (м, 12H), 2,07 - 2,18 (м, 2H), 2,26 - 2,51 (м, 2H), 2,76 - 2,85 (м, 1H), 2,95 - 3,09 (м, 2H), 3,16 - 3,44 (м, 7H), 3,52 - 3,59 (м, 2H), 4,11 (к, J=7,0 Гц, 2H).	I	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,55 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-72	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(2-метокси-2-оксоетил)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 233	ac	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,22 - 1,29 (м, 4H), 1,30 - 1,38 (м, 2H), 1,45 - 1,54 (м, 2H), 1,64 - 1,85 (м, 7H), 1,92 - 2,00 (м, 3H), 2,09 - 2,17 (м, 2H), 2,40 - 2,48 (м, 2H), 2,54 - 2,59 (м, 2H), 2,88 - 3,04 (м, 3H), 3,18 - 3,22 (м, 2H), 3,23 - 3,25 (м, 2H), 3,38 - 3,45 (м, 1H), 3,53 - 3,60 (м, 2H), 3,69 - 3,73 (м, 1H), 4,08 - 4,15 (м, 2H).	I	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,56 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-73	Ізомер 1: етил 2-(4- {(2S)-1-[2-(диметиламіно)- 2-оксоетил]піролідин-2-іл} піперидин-1-іл)-6- азаспіро[3.4]октан-6- карбоксилат	127 i 238	Ad	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,20 - 1,43 (м, 9H), 1,52 - 1,81 (м, 7H), 1,84 - 1,98 (м, 5H), 2,12 - 2,22 (м, 1H), 2,33 - 2,41 (м, 1H), 2,53 - 2,57 (м, 1H), 2,84 - 2,90 (м, 1H), 2,94 (с, 2H), 3,00 - 3,06 (м, 2H), 3,13 (с, 1H), 3,19 - 3,21 (м, 2H), 3,22 - 3,27 (м, 1H), 3,36 - 3,42 (м, 4H), 3,55 - 3,63 (м, 1H), 4,13 (д, J = 7,1 Гц, 2H).	I	m/z 421 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,94 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-73	Ізомер 2: етил 2-(4- {(2S)-1-[2-(диметиламіно)- 2-оксоетил]піролідин-2-іл} піперидин-1-іл)-6-азаспіро [3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 238	ad	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,21 - 1,44 (м, 8H), 1,54 - 2,03 (м, 12H), 2,10 - 2,24 (м, 2H), 2,31 - 2,43 (м, 1H), 2,53 - 2,59 (м, 1H), 2,84 - 2,90 (м, 1H), 2,94 (с, 2H), 3,02 - 3,12 (м, 2H), 3,13 (с, 1H), 3,23 - 3,30 (м, 3H), 3,36 - 3,46 (м, 4H), 3,54 - 3,63 (м, 1H), 4,11 (д, J = 7,10 Гц, 2H).	I	m/z 421 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,06 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-74	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)- 1-бензилпіролідин-2-іл] піперидин-1-іл}-6-азаспіро [3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 232	w	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,07 - 1,22 (м, 5H), 1,44 - 1,72 (м, 9H), 1,73 - 1,76 (м, 4H), 1,93 - 2,07 (м, 2H), 2,32 - 2,88 (м, 6H), 3,05 - 3,28 (м, 5H), 3,87-4,17 (м, 3H), 7,18 - 7,37 (м, 5H).	I	m/z 426 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 6,30 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-75	Ізомер 2: етил-2-{4-[(2S)- 1-(метилкарбамотіол) піролідин-2-іл]піперидин- 1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан- 6-карбоксилат	127 i 239	m	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J = 7,17, 3H), 1,22 - 1,54 (м, 5H), 1,70 - 1,86 (м, 9H), 1,90 - 2,03 (м, 3H), 2,64 - 2,75 (м, 6H), 3,11 - 3,45 (м, 6H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 4,29 (с, 1H), 7,23 (с, 1H).	I	m/z 409 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,10 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-76	Ізомер 1: етил-2-{4-[2- (метилкарбамоїл)-2,3- дигідро-1H-ізоіндол-1- іл]піперидин-1-іл}-6- азаспіро[3.4]октан-6- карбоксилат	2, 243 i 244	ae	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,27 - 1,57 (м, 5H), 1,56 - 1,76 (м, 4H), 1,83 - 2,01 (м, 3H), 2,57 - 2,70 (м, 5H), 2,70 - 2,81 (м, 1H), 3,10 - 3,25 (м, 4H), 3,97 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,36 - 4,48 (м, 1H), 4,51 - 4,65 (м, 1H), 4,96 - 5,09 (м, 1H), 6,19 - 6,30 (м, 1H), 7,16 - 7,37 (м, 4H).	M	m/z 441 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,97 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-76	Ізомер 2: етил 2-{4-[2-(метилкарбамоїл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2, 243 і 244	ae	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,12 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,28 - 1,57 (м, 4H), 1,57 - 1,72 (м, 2H), 1,72 - 1,83 (м, 2H), 1,83 - 2,01 (м, 3H), 2,27 - 2,34 (м, 1H), 2,57 - 2,69 (м, 6H), 2,71 - 2,80 (м, 1H), 3,01 - 3,12 (м, 2H), 3,16 - 3,28 (м, 2H), 3,95 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,38 - 4,49 (м, 1H), 4,52 - 4,64 (м, 1H), 4,97 - 5,10 (м, 1H), 6,20 - 6,31 (м, 1H), 7,20 - 7,37 (м, 4H).	M	m/z 441 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,99 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-77	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-фенілпіролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 і 172	af	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (тд, J=7,0, 1,5 Гц, 3 H), 1,32 - 1,49 (м, 2 H), 1,53 - 1,62 (м, 1 H), 1,63 - 1,73 (м, 2 H), 1,75 - 1,85 (м, 2 H), 1,85 - 2,03 (м, 8 H), 2,04 - 2,15 (м, 2 H), 2,68 - 2,81 (м, 1 H), 2,89 - 3,02 (м, 2 H), 3,06 - 3,17 (м, 1 H), 3,26 (с, 2 H), 3,33 - 3,43 (м, 2 H), 3,45 - 3,54 (м, 1 H), 3,68 - 3,76 (м, 1 H), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 6,56 - 6,64 (м, 3 H), 7,08 - 7,19 (м, 2 H)	I	m/z 412 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 6,19 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-78	Ізомер 2: метил-2-{4-[(2S)-1-(піридин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	157 і 176	ag	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,25 - 2,14 (м, 18 H), 2,66 - 2,79 (м, 1 H), 2,88 - 3,00 (м, 2 H), 3,25 (д, J=1,5 Гц, 2 H), 3,33 - 3,45 (м, 2 H), 3,47 - 3,56 (м, 1 H), 3,66 (с, 3 H), 4,01 - 4,10 (м, 1 H), 6,51 - 6,58 (м, 2 H), 7,45 - 7,53 (м, 1 H), 7,97 - 8,01 (м, 1 H)	I	m/z 399 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,56 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-79	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(піридин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 і 176	ag	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,19 - 1,21 (м, 1H), 1,29 - 1,31 (м, 6H), 2,05 - 2,12 (м, 4H), 2,13 - 2,14 (м, 8H), 2,51 - 2,53 (м, 1H), 2,97 - 2,98 (м, 3H), 3,14 - 3,18 (м, 2H), 3,24 - 3,28 (м, 3H), 3,41 - 3,43 (м, 1H), 4,02 - 4,05 (м, 1H), 4,12 - 4,15 (м, 2H), 6,40 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,54 (дд, J = 7,0 і 7,0, Гц, 1H), 7,41 (дд, J = 7,0 і 7,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 7,0 Гц, 1H).	I	m/z 413 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,05 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-80	Ізомер 1: етил-2-{4-[(2S)-1-(піридин-4-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 175	ah	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,15 - 2,18 (м, 18 H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 2,69 - 2,81 (м, 1 H), 2,90 - 3,00 (м, 2 H), 3,32 - 3,41 (м, 2 H), 3,46 - 3,54 (м, 1 H), 3,85 - 3,92 (м, 1 H), 4,05 - 4,15 (м, 2 H), 6,60 (д, J=6,4 Гц, 2 H), 8,04 (д, J=4,9 Гц, 2 H). 2 протони приховані за піком MeOH.	I	m/z 413 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,49 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-80	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(піридин-4-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 175	ah	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,13 - 2,18 (м, 21 H), 2,72 - 2,83 (м, 1 H), 2,93 - 3,02 (м, 2 H), 3,26 (с, 2 H), 3,34 - 3,43 (м, 2 H), 3,47 - 3,59 (м, 1 H), 3,88 - 3,96 (м, 1 H), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 6,64 (д, J=6,7 Гц, 2 H), 8,04 (д, J=6,4 Гц, 2 H).	I	m/z 413 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,65 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-81	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(піримідин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 169	ah	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,21 - 1,28 (м, 3 H), 1,35 - 1,82 (м, 6 H), 1,86 - 2,14 (м, 10 H), 2,68 - 2,79 (м, 1 H), 2,90 - 2,99 (м, 2 H), 3,26 (с, 2 H), 3,34 - 3,43 (м, 2 H), 3,46 - 3,67 (м, 2 H), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,17 - 4,26 (м, 1 H), 4,56 - 4,70 (м, 1 H), 6,57 (т, J=4,9 Гц, 1 H), 8,29 (д, J=4,9 Гц, 2 H)	I	m/z 414 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,54 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-82	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(1,3-тіазол-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	40 i 127	ai	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (т, 3 H), 1,21 - 1,36 (м, 4 H), 1,39 - 1,65 (м, 4 H), 1,67 - 1,82 (м, 4 H), 1,83 - 2,05 (м, 6 H), 2,76 - 2,86 (м, 2 H), 3,16 - 3,31 (м, 5 H), 3,38 - 3,45 (м, 1 H), 3,73 - 3,80 (м, 1 H), 4,00 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 6,70 (д, J=3,7 Гц, 1 H), 7,13 (д, J=3,7 Гц, 1 H)	E	m/z 419 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,67 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-83	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 256	ai	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,39 - 1,41 (м, 4H), 1,42 - 1,43 (м, 3H), 1,60 - 1,71 (м, 3H), 1,80 - 1,83 (м, 3H), 1,97 - 2,02 (м, 9H), 3,11 - 3,13 (м, 2H), 3,21 - 3,23 (м, 4H), 3,31-3,36 (м, 1H), 3,91 - 3,93 (м, 1H), 4,12 - 4,13 (к, 2H, J = 6,2 Hz), 8,62 (с, 1H).	I	m/z 420 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,08 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-84	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 159	aj	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,42 - 1,59 (м, 2 H), 1,72 - 1,97 (м, 11 H), 2,02 - 2,17 (м, 3 H), 2,43 (т, J = 10,9 Гц, 1 H), 2,58 - 2,78 (м, 2 H),	E	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,29 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

				2,82 - 2,92 (м, 2 Н), 3,01, 3,11 (м, 1 Н), 3,25 (с, 2 Н), 3,37 (к, J = 6,6 Гц, 2 Н), 3,49 (дд, J = 9,4, 3,51 Гц, 1 Н), 3,68 (с, 3 Н), 4,08 (к, J = 7,0 Гц, 2 Н)		
2-85	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-2-(метилкарбамоїл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 139	ak	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3 Н), 1,28 - 1,44 (м, 2 Н), 1,50 - 2,03 (м, 11 Н), 2,15 - 2,30 (м, 1 Н), 2,33 - 2,64 (м, 5 Н), 2,68 - 2,81 (м, 2 Н), 2,97 - 3,19 (м, 4 Н), 3,22 - 3,39 (м, 5 Н), 3,99 (к, J = 7,0 Гц, 2 Н), 7,67 (к, J = 4,6 Гц, 1 Н).	G	m/z 393 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 5,15 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-86	Суміш діастереомерів: 1-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-ил}-4,4-дифлуоро-D-пролін	Приклад 2-87	ao	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,18 - 1,30 (м, 3 Н), 1,75 (уш. с., 2 Н), 1,85 - 2,04 (м, 4 Н), 2,06 - 2,22 (м, 2 Н), 2,23 - 2,42 (м, 3 Н), 2,45 - 2,72 (м, 3 Н), 2,79 - 2,91 (м, 1 Н), 2,99 (дт, J = 17,4, 10,6 Гц, 1 Н), 3,17 - 3,27 (м, 2 Н), 3,33 - 3,55 (м, 7 Н), 4,03 - 4,16 (м, 2 Н) ОН не спостерігали.	E	m/z 416 ((M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,62 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-87	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 260	aL	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,20 - 1,33 (м, 2 Н), 1,62 - 1,83 (м, 8 Н), 1,90 - 1,97 (м, 3 Н), 2,53 - 2,62 (м, 4 Н), 3,11 (д, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,19 - 3,26 (м, 5 Н), 3,61 (с, 3 Н), 3,81 - 3,86 (м, 1 Н), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 Н)	E	m/z 430 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,64 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-88	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метилкарбамоїл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 2-87 і 168	am	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,32 (к, J=12,0 Гц, 2 Н), 1,49 - 1,66 (м, 3 Н), 1,66 - 1,75 (м, 3 Н), 1,75 - 1,86 (м, 2 Н), 1,94 (дд, J=10,9, 7,4 Гц, 2 Н), 2,03 - 2,22 (м, 1 Н), 2,33 - 2,38 (м, 1 Н), 2,52 - 2,63 (м, 5 Н), 2,68 - 2,79 (м, 2 Н), 2,91 - 3,07 (м, 1 Н), 3,11 (д, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,18 - 3,29 (м, 3 Н), 3,48 (дд, J=9,8, 5,5 Гц, 1 Н), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 7,82 (к, J=4,7 Гц, 1 Н)	E	m/z 429 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,96 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-89	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-(диметил-карбамоїл)-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 2-87 і 307	Am	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,19 - 1,33 (м, 2 Н), 1,51 - 1,75 (м, 6 Н), 1,75 - 1,84 (м, 2 Н), 1,88 - 1,99 (м, 2 Н), 2,08 - 2,22 (м, 1 Н), 2,53 - 2,62 (м, 3 Н), 2,67 - 2,73 (м, 2 Н), 2,77 (с, 3 Н), 2,97 (с, 3 Н), 3,11 (д, J=6,2 Гц, 2 Н), 3,24 (к, J=6,8 Гц, 2 Н), 3,37 - 3,47 (м, 2 Н), 3,97 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 4,14 (дд, J=9,0, 4,7 Гц, 1 Н)	Е	m/z 443 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,03 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-90	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-карбамоїл-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 2-87	an	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 Н), 1,44 - 1,61 (м, 2 Н), 1,74 - 1,98 (м, 9 Н), 2,04 - 2,14 (м, 2 Н), 2,17 - 2,31 (м, 1 Н), 2,51 (т, J = 10,9 Гц, 1 Н), 2,57 - 2,80 (м, 2 Н), 2,91 (т, J = 9,5 Гц, 2 Н), 2,98 - 3,15 (м, 1 Н), 3,25 (с, 3 Н), 3,34 - 3,50 (м, 3 Н), 3,55 (дд, J = 9,5, 5,5 Гц, 1 Н), 4,08 (к, J = 7,0 Гц, 2 Н)	Е	m/z 415 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,20 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-91	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбамоїл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 2-87 і 123	ao	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,2 Гц, 3 Н), 1,43 - 1,58 (м, 2 Н), 1,75 - 1,98 (м, 8 Н), 2,09 (т, J = 9,8 Гц, 2 Н), 2,20 - 2,37 (м, 1 Н), 2,43 - 2,53 (м, 1 Н), 2,54 - 2,78 (м, 2 Н), 2,84 - 2,96 (м, 2 Н), 2,96 - 3,15 (м, 1 Н), 3,25 (с, 2 Н), 3,34 - 3,45 (м, 3 Н), 3,61 (дд, J = 9,6, 5,3 Гц, 1 Н), 3,68 (с, 3 Н), 4,08 (к, J = 7,2 Гц, 2 Н) NH не спостерігали.	Е	m/z 445 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,62 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-92	Ізомер 2: етил 2-{(2R)-4,4-дифлуоро-2-[метокси(метил)карбамоїл]піролідін-1-іл}піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 2-87 і 124	ao	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 Н), 1,51 (д, J = 10,9 Гц, 2 Н), 1,72 - 1,97 (м, 8 Н), 2,03 - 2,13 (м, 2 Н), 2,24 (кд, J = 14,3, 6,1 Гц, 1 Н), 2,56 - 2,78 (м, 3 Н), 2,86 (д, J = 9,4 Гц, 2 Н), 3,07 - 3,21 (м, 4 Н), 3,25 (с, 2 Н), 3,33 - 3,51 (м, 3 Н), 3,73 (с, 3 Н), 4,08 (к, J = 7,0 Гц, 2 Н), 4,20 - 4,30 (м, 1 Н)	Е	m/z 459 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,63 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-93	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-4,4-дифлуоро-2-(метилкарбамоїл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2, 167 i 262	aL i am	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,26 - 1,38 (м, 2 H), 1,54 - 1,66 (м, 3 H), 1,66 - 1,75 (м, 3 H), 1,75 - 1,85 (м, 2 H), 1,89 - 1,99 (м, 2 H), 2,06 - 2,19 (м, 1 H), 2,33 - 2,38 (м, 1 H), 2,54 - 2,61 (м, 5 H), 2,71 - 2,78 (м, 2 H), 2,96 - 3,06 (м, 1 H), 3,11 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 3,21 - 3,27 (м, 3 H), 3,45 - 3,51 (м, 1 H), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 7,74 - 7,88 (м, 1 H)	Е	m/z 429 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,97 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-94	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-2-(диметилкарбамоїл)-4,4-дифлуоропіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2, 262 i 307	aL i am	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,20 - 1,32 (м, 2 H), 1,52 - 1,75 (м, 6 H), 1,75 - 1,84 (м, 2 H), 1,93 (дд, J=10,5, 8,2 Гц, 2 H), 2,08 - 2,20 (м, 1 H), 2,52 - 2,62 (м, 3 H), 2,67 - 2,72 (м, 2 H), 2,77 (с, 3 H), 2,97 (с, 3 H), 3,11 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 3,21 - 3,27 (м, 2 H), 3,36 - 3,44 (м, 2 H), 3,93 - 4,01 (м, 2 H), 4,14 (дд, J=9,0, 4,7 Гц, 1 H)	Е	m/z 443 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,03 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-95	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)-2-метилпіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 293	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,19 (с, 3 H), 1,27 - 1,38 (м, 2 H), 1,40 - 1,51 (м, 3 H), 1,52 - 1,74 (м, 7 H), 1,75 - 1,85 (м, 2 H), 1,87 - 1,98 (м, 2 H), 1,98 - 2,08 (м, 1 H), 2,52 - 2,62 (м, 1 H), 2,67 - 2,85 (м, 3 H), 2,89 (к, J=7,5 Гц, 1 H), 3,11 (д, J=6,6 Гц, 2 H), 3,24 (к, J=6,8 Гц, 2 H), 3,55 (с, 3 H), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	Е	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,06 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-96	Ізомер 2: етил 2-[4-(6-оксо-7-окса-1-азаспіро[4.4]нон-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 300	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,25 - 1,50 (м, 3 H), 1,50 - 1,68 (м, 4 H), 1,68 - 1,86 (м, 8 H), 1,86 - 2,02 (м, 4 H), 2,18 - 2,35 (м, 1 H), 2,53 - 2,67 (м, 1 H), 2,67 - 2,85 (м, 2 H), 2,95 - 3,07 (м, 1 H), 3,11 (д, J=6,6 Гц, 2 H), 3,24 (к, J=6,6 Гц, 2 H), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 H), 4,06 - 4,18 (м, 1 H), 4,32 (т, J=8,6 Гц, 1 H)	Е	m/z 406 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,24 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-97	Ізомер 1: етил 2-{4-[(4S)-4-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазолідин-3-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 286	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,08 - 1,18 (м, 3 Н), 1,32 (квінт, J=11,9 Гц, 2 Н), 1,58 - 1,87 (м, 8 Н), 1,96 (т, J=9,4 Гц, 2 Н), 2,32 - 2,38 (м, 1 Н), 2,59 (т, J=7,2 Гц, 1 Н), 2,72 (д, J=8,2 Гц, 2 Н), 2,93 - 3,13 (м, 2 Н), 3,14 - 3,26 (м, 4 Н), 3,60 (с, 3 Н), 3,93 (д, J=9,8 Гц, 1 Н), 3,98 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,26 (д, J=9,4 Гц, 1 Н), 4,41 (д, J=5,5 Гц, 1 Н)	Е	m/z 412 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,62 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-97	Ізомер 2: етил 2-{4-[(4S)-4-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазолідин-3-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 286	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,24 - 1,43 (м, 2 Н), 1,57 - 1,86 (м, 8 Н), 1,88 - 2,01 (м, 2 Н), 2,33 - 2,38 (м, 1 Н), 2,58 (т, J=6,8 Гц, 1 Н), 2,72 (д, J=9,0 Гц, 2 Н), 2,93 - 3,03 (м, 1 Н), 3,06 (д, J=2,3 Гц, 1 Н), 3,08 - 3,17 (м, 2 Н), 3,24 (к, J=6,8 Гц, 2 Н), 3,60 (с, 3 Н), 3,88 - 4,04 (м, 3 Н), 4,26 (д, J=9,4 Гц, 1 Н), 4,41 (д, J=5,9 Гц, 1 Н)	Е	m/z 412 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,78 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-98	Ізомер 2: етил 2-{4-[(3R)-3-флуорпіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	151 i 262	ap	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,26 - 1,35 (м, 2 Н), 1,59 - 1,86 (м, 10 Н), 1,88 - 1,99 (м, 6 Н), 2,71 - 2,88 (м, 3 Н), 3,12 (д, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,20 - 3,29 (м, 3 Н), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 5,02 - 5,13 (м, 1 Н)	Е	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,06 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-99	Ізомер 2: етил 2-{4-[(3S)-3-флуорпіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	151 i 263	ap	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,25 - 1,37 (м, 2 Н), 1,54 - 1,84 (м, 10 Н), 1,86 - 1,99 (м, 6 Н), 2,71 - 2,85 (м, 3 Н), 3,12 (д, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,20 - 3,26 (м, 3 Н), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 5,03 - 5,16 (м, 1 Н)	Е	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,03 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-100	Ізомер 2: етил 2-[4-(3,3-дифлуоропіролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	88 i 151	ap	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,24 - 1,31 (м, 2 Н), 1,57 - 1,87 (м, 7 Н), 1,89 - 2,06 (м, 3 Н), 2,11 - 2,27 (м, 1 Н), 2,44 (уш. с., 1 Н), 2,55 - 2,61 (м, 4 Н), 2,68 - 2,71 (м, 2 Н), 2,87 (т, J=14,1 Гц, 2 Н), 3,12 (д, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,20 - 3,27 (м, 2 Н), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 Н)	Е	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,38 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-101	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-2-(трифлуорометил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 278	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,29 - 1,47 (м, 2 H), 1,55 - 1,85 (м, 12 H), 1,89 - 2,00 (м, 2 H), 2,54 - 2,68 (м, 2 H), 2,70 - 2,90 (м, 3 H), 3,11 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 3,19 - 3,27 (м, 3 H), 3,49 - 3,61 (м, 1 H), 3,96 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	E	m/z 404 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,22 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-102	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-(флуорометил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 296	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,10 - 1,16 (м, 3 H), 1,21 (с, 2 H), 1,27 - 1,50 (м, 3 H), 1,50 - 1,56 (м, 2 H), 1,56 - 1,72 (м, 3 H), 1,72 - 1,92 (м, 5 H), 1,92 - 2,03 (м, 2 H), 2,09 - 2,21 (м, 1 H), 2,23 - 2,45 (м, 4 H), 2,69 - 2,94 (м, 1 H), 3,09 - 3,21 (м, 2 H), 3,21 - 3,29 (м, 4 H), 3,98 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	E	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,04 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-103	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-(дифлуорометил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 298	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,14 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,18 - 1,28 (м, 2 H), 1,32 - 1,49 (м, 2 H), 1,57 - 1,87 (м, 11 H), 1,89 (с, 1 H), 1,92 - 2,09 (м, 2 H), 2,10 - 2,23 (м, 1 H), 2,67 - 2,94 (м, 3 H), 3,06 - 3,21 (м, 3 H), 3,21 - 3,28 (м, 2 H), 3,98 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 5,63 - 5,78 (м, 1 H)	E	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,62 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-104	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-(трифлуорометил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 274	aw	(300 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,31 - 1,54 (м, 2 H), 1,54 - 1,91 (м, 12 H), 1,97 (т, J=9,2 Гц, 2 H), 2,58 - 2,75 (м, 2 H), 2,75 - 2,92 (м, 3 H), 3,14 (уш. с., 2 H), 3,20 - 3,25 (м, 3 H), 3,49 - 3,66 (м, 1 H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2 H)	E	m/z 404 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,22 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-105	Ізомер 2: етил 2-[4-(3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 280	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 0,27 (уш. с., 1 H), 0,45 - 0,54 (м, 1 H), 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,22 - 1,40 (м, 4 H), 1,57 - 1,86 (м, 8 H), 1,94 (т, J=8,2 Гц, 2 H), 1,98 - 2,14 (м, 1 H), 2,19 - 2,36 (м, 2 H), 2,59 - 2,73 (м, 3 H), 2,93 (д, J=8,2 Гц, 2 H), 3,11 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 3,20 - 3,25 (м, 2 H), 3,96 (к, J=7,2 Гц, 2 H)	E	m/z 348 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,78 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-106	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-4,4-дифлуоро-2-метилпіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 125	Aj	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,11 (д, J = 5,9 Гц, 3 H), 1,19 - 1,35 (м, 4 H), 1,41 - 1,63 (м, 2 H), 1,71 - 1,97 (м, 9 H), 2,05 - 2,15 (м, 2 H), 2,31 - 2,46 (м, 1 H), 2,63 - 2,82 (м, 2 H), 2,89 - 3,00 (м, 2 H), 3,08 - 3,22 (м, 2 H), 3,25 (с, 2 H), 3,34 - 3,42 (м, 2 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H)	E	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,98 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-107	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 126	aj	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,18 - 1,29 (м, 3 H), 1,43 - 1,60 (м, 2 H), 1,74 - 1,97 (м, 8 H), 2,04 - 2,23 (м, 3 H), 2,24 - 2,41 (м, 1 H), 2,66 - 2,81 (м, 2 H), 2,88 - 3,11 (м, 3 H), 3,14 - 3,28 (м, 5 H), 3,38 (к, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,44 - 3,59 (м, 2 H), 4,09 (к, J = 7,2 Гц, 2 H)	E	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,23 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-108	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксиметил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 174	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,41 - 1,99 (м, 10 H), 2,01 - 2,24 (м, 3 H), 2,24 - 2,44 (м, 1 H), 2,57 - 2,78 (м, 1 H), 2,83 - 3,11 (м, 3 H), 3,14 - 3,47 (м, 9 H), 3,35 (с, 3H), 4,11 (к, J=7,2 Гц, 2 H)	B	m/z 416 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,04 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-109	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(1-гідроксиетил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 179	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,14 (д, J=6,2 Гц, 3 H), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,40 - 2,20 (м, 13 H), 2,25 - 2,43 (м, 1 H), 2,58 - 2,83 (м, 2 H), 2,83 - 3,10 (м, 4 H), 3,10 - 3,34 (м, 4 H), 3,34 - 3,44 (м, 2 H), 3,49 - 3,57 (м, 1 H), 4,11 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	B	m/z 416 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,20 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-109	Ізомер 4: етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(1-гідроксиетил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 179	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,08 (д, J=6,6 Гц, 3 H), 1,24 (т, J=6,6 Гц, 3 H), 1,47 - 2,19 (м, 13 H), 2,20 - 2,37 (м, 1 H), 2,60 - 2,72 (м, 2 H), 2,89 - 3,02 (м, 4 H), 3,02 - 3,17 (м, 2 H), 3,18 - 3,44 (м, 4 H), 3,85 - 3,94 (м, 1 H), 4,11 (к, J=6,8 Гц, 2 H)	B	m/z 416 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,99 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-110	Суміш діастереомерів: етил 2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(2-гідроксипропан-2-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 258	ax	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 0,85 - 1,08 (м, 5H), 1,09 - 1,21 (м, 4H), 1,21 - 1,44 (м, 2H), 1,44 - 1,88 (м, 6H), 1,88 - 2,35 (м, 4H), 2,55 - 3,17 (м, 6H), 3,17 - 3,39 (м, 3H), 3,42 - 3,76 (м, 3H), 3,94 - 4,09 (м, 3H), 4,23 (с, 1H).	N	m/z 430 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,14 + 2,16 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-111	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-оксопіролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 269	ap	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,14 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,46 (д, J=10,2 Гц, 2 H), 1,52 - 1,66 (м, 2 H), 1,66 - 1,77 (м, 4 H), 1,77 - 1,91 (м, 5 H), 1,96 (т, J=9,0 Гц, 2 H), 2,14 - 2,21 (м, 2 H), 2,80 (д, J=10,2 Гц, 2 H), 3,12 (д, J=5,5 Гц, 2 H), 3,22 - 3,28 (м, 4 H), 3,60 - 3,74 (м, 1 H), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	E	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,33 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-112	Ізомер 2: етил 2-[4-(2,5-диоксопіролідин-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 193	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,47 - 1,63 (м, 2 H), 1,76 - 2,11 (м, 8 H), 2,41 - 2,56 (м, 2 H), 2,58 - 2,78 (м, 1 H), 2,67 (с, 4 H), 2,90 - 3,03 (м, 2 H), 3,19 - 3,48 (м, 4 H), 3,92 - 4,06 (м, 1 H), 4,11 (к, J=6,9 Гц, 2 H)	B	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,70 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-113	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-метил-5-оксопіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 199	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,21 - 1,30 (м, 6 H), 1,57 - 1,72 (м, 2 H), 1,74 - 1,95 (м, 9 H), 1,96 - 2,07 (м, 2 H), 2,10 - 2,20 (м, 1 H), 2,21 - 2,33 (м, 1 H), 2,44 - 2,54 (м, 1 H), 2,59 - 2,76 (м, 1 H), 2,82 - 3,01 (м, 2 H), 3,27 (д, J=19,9 Гц, 2 H), 3,32 - 3,45 (м, 2 H), 3,75 - 3,95 (м, 2 H), 4,10 (к, J=6,6 Гц, 2 H)	B	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,53 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-114	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-етил-5-оксопіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 200	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3 H), 1,22 (тд, J=7,0, 3,1 Гц, 3 H), 1,40 - 1,53 (м, 1 H), 1,61 (д, J=12,1 Гц, 1 H), 1,68 - 1,92 (м, 11 H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 3 H), 2,18 - 2,30 (м, 1 H), 2,37 - 2,48 (м, 1 H), 2,58 - 2,71 (м, 1 H), 2,82 - 2,97 (м, 2 H), 3,18 - 3,29 (м, 2 H), 3,30 - 3,42 (м, 2 H), 3,60 (т, J=8,4 Гц, 1 H), 3,76 - 3,92 (м, 1 H), 4,08 (к, J=6,9 Гц, 2 H)	B	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,73 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-115	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-2-метил-5-оксопіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 202	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,20 - 1,30 (м, 6 H), 1,54 - 1,67 (м, 2 H), 1,72 - 1,96 (м, 9 H), 1,98 - 2,09 (м, 2 H), 2,09 - 2,20 (м, 1 H), 2,20 - 2,32 (м, 1 H), 2,43 - 2,54 (м, 1 H), 2,59 - 2,74 (м, 1 H), 2,82 - 3,01 (м, 2 H), 3,26 (д, J=19,9 Гц, 2 H), 3,31 - 3,44 (м, 2 H), 3,75 - 3,95 (м, 2 H), 4,10 (к, J=6,8 Гц, 2 H)	B	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,53 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-116	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-2-етил-5-окспіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 203	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,86 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,22 (тд, J=7,0, 3,5 Гц, 3 Н), 1,40 - 1,51 (м, 1 Н), 1,61 (д, J=11,7 Гц, 1 Н), 1,67 - 1,91 (м, 11 Н), 1,91 - 2,11 (м, 3 Н), 2,19 - 2,29 (м, 1 Н), 2,38 - 2,48 (м, 1 Н), 2,59 - 2,68 (м, 1 Н), 2,83 - 2,94 (м, 2 Н), 3,18 - 3,29 (м, 2 Н), 3,31 - 3,42 (м, 2 Н), 3,60 (т, J=8,2 Гц, 1 Н), 3,78 - 3,89 (м, 1 Н), 4,08 (к, J=7,0 Гц, 2 Н)	B	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,73 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-117	Ізомер 2: етил 2-[4-(2,2-диметил-5-окспіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 186	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,18 - 1,32 (м, 9 Н), 1,42 - 1,57 (м, 2 Н), 1,63 - 2,11 (м, 10 Н), 2,29 - 2,39 (м, 2 Н), 2,50 - 2,82 (м, 3 Н), 2,86 - 3,14 (м, 3 Н), 3,21 - 3,32 (м, 2 Н), 3,32 - 3,46 (м, 2 Н), 4,11 (к, J=6,9 Гц, 2 Н)	B	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,41 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-118	Ізомер 2: етил 2-{4-[(4R)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідін-3-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 205	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,17 - 1,23 (м, 3 Н), 1,30 (д, J=6,2 Гц, 3 Н), 1,66 - 1,88 (м, 10 Н), 1,95 - 2,06 (м, 2 Н), 2,58 - 2,68 (м, 1 Н), 2,82 - 2,95 (м, 2 Н), 3,17 - 3,27 (м, 2 Н), 3,28 - 3,39 (м, 2 Н), 3,53 - 3,67 (м, 1 Н), 3,79 (дд, J=8,2, 5,1 Гц, 1 Н), 3,86 - 3,94 (м, 1 Н), 4,06 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,30 (т, J=8,2 Гц, 1 Н)	B	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,30 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-119	Ізомер 2: етил 2-{4-[(4R)-4-етил-2-оксо-1,3-оксазолідін-3-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 207	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3 Н), 1,21 (тд, J=6,9, 3,3 Гц, 3 Н), 1,52 - 1,65 (м, 1 Н), 1,67 - 1,90 (м, 11 Н), 1,98 - 2,07 (м, 2 Н), 2,58 - 2,68 (м, 1 Н), 2,89 (дд, J=18,9, 9,2 Гц, 2 Н), 3,18 - 3,28 (м, 2 Н), 3,35 (дт, J=19,6, 6,8 Гц, 2 Н), 3,55 - 3,66 (м, 1 Н), 3,77 (дт, J=7,6, 4,0 Гц, 1 Н), 3,95 (дд, J=8,6, 4,7 Гц, 1 Н), 4,04 - 4,11 (м, 2 Н), 4,26 (т, J=8,4 Гц, 1 Н)	B	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,73 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-120	Ізомер 2: етил 2-{4-[(4R)-2-оксо-4-(пропан-2-іл)-1,3-оксазолідін-3-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 197	as	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 0,89 (дд, J=10,1, 6,9 Гц, 6 Н), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3 Н), 1,51 - 2,25 (м, 13 Н), 2,60 - 2,78 (м, 1 Н), 2,85 - 3,05 (м, 2 Н), 3,21 - 3,49 (м, 4 Н), 3,54 - 3,74 (м, 1 Н), 3,74 - 3,83 (м, 1 Н), 4,05 - 4,21 (м, 4 Н)	B	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,93 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-121	Ізомер 2: етил 2-{4-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 209	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,18 - 1,25 (м, 3 H), 1,32 (д, J=5,9 Гц, 3 H), 1,65 - 1,93 (м, 10 H), 1,97 - 2,09 (м, 2 H), 2,58 - 2,71 (м, 1 H), 2,82 - 2,98 (м, 2 H), 3,18 - 3,29 (м, 2 H), 3,36 (дт, J=19,7, 6,7 Гц, 2 H), 3,55 - 3,69 (м, 1 H), 3,80 (дд, J=8,2, 5,5 Гц, 1 H), 3,86 - 3,97 (м, 1 H), 4,08 (к, J=6,9 Гц, 2 H), 4,32 (т, J=8,2 Гц, 1 H)	B	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,43 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-122	Ізомер 2: етил 2-{4-[(4S)-4-етил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 211	as	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 0,90 (т, J=7,5 Гц, 3 H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,52 - 2,20 (м, 14 H), 2,62 - 2,78 (м, 1 H), 2,84 - 3,06 (м, 2 H), 3,22 - 3,55 (м, 4 H), 3,58 - 3,72 (м, 1 H), 3,72 - 3,88 (м, 1 H), 3,99 (дд, J=8,6, 4,7 Гц, 1 H), 4,05 - 4,19 (м, 2 H), 4,29 (т, J=8,6 Гц, 1 H)	B	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,72 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-123	Ізомер 2: етил 2-{4-[(4S)-2-оксо-4-(пропан-2-іл)-1,3-оксазолідин-3-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 188	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,82 - 0,96 (м, 6 H), 1,25 (с, 3 H), 1,56 - 2,24 (м, 13 H), 2,61 - 2,78 (м, 1 H), 2,85 - 3,03 (м, 2 H), 3,21 - 3,48 (м, 4 H), 3,55 - 3,74 (м, 1 H), 3,74 - 3,83 (м, 1 H), 4,05 - 4,20 (м, 4 H)	B	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,16 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-124	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-оксоімідазолідин-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	151 i 152	aq	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,16 - 1,36 (м, 3 H), 1,45 - 2,23 (м, 13 H), 2,56 - 2,80 (м, 1 H), 2,83 - 3,08 (м, 2 H), 3,17 - 3,52 (м, 7 H), 3,63 - 3,90 (м, 1 H), 4,10 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,24 - 4,42 (м, 1 H).	B	m/z 351 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,12 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-125	Ізомер 2: етил 2-[4-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 213	ac	(300 МГц, CDCl ₃) δ: 1,20 - 1,30 (м, 3 H), 1,61 - 1,98 (м, 10 H), 2,00 - 2,15 (м, 2 H), 2,62 - 2,73 (м, 1 H), 2,77 (с, 3 H), 2,86 - 2,98 (м, 2 H), 3,21 - 3,48 (м, 5 H), 3,26 (с, 3 H), 3,69 - 3,85 (м, 1 H), 4,05 - 4,19 (м, 2 H)	B	m/z 365 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,07 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-126	Ізомер 2: етил 2-{4-[2-(1Н-піразол-5-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 181	As	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,48 - 2,28 (м, 16 Н), 2,38 - 2,73 (м, 4 Н), 2,76 - 3,02 (м, 2 Н), 3,07 - 3,22 (м, 1 Н), 3,22 - 3,43 (м, 4 Н), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 6,15 (уш. с., 1 Н), 7,52 (д, J=2,0 Гц, 1 Н). Один протон, що обмінюється, не спостерігали.	В	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,62 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-127	Ізомер 2: етил 2-{4-[2-(1,2-оксазол-3-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 318	ak	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,33 (дд, J=12,1, 11,4 Гц, 2 Н), 1,49 - 1,68 (м, 2 Н), 1,68 - 1,89 (м, 9 Н), 1,90 - 2,02 (м, 2 Н), 2,03 - 2,17 (м, 1 Н), 2,25 (т, J=11,6 Гц, 1 Н), 2,55 - 2,83 (м, 4 Н), 2,83 - 3,01 (м, 1 Н), 3,06 - 3,19 (м, 2 Н), 3,26 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,99 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,11 - 4,24 (м, 1 Н), 6,22 - 6,35 (м, 1 Н), 8,39 - 8,48 (м, 1 Н)	І	m/z 403 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,20 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-128	Ізомер 2: етил 2-{4-[2-(1Н-тетразол-5-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 288	aw	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,25 - 1,50 (м, 2 Н), 1,55 - 1,67 (м, 2 Н), 1,67 - 1,84 (м, 5 Н), 1,86 - 2,05 (м, 6 Н), 2,15 - 2,26 (м, 1 Н), 2,62 (уш. с., 1 Н), 2,68 - 2,83 (м, 2 Н), 2,94, 3,05 (м, 1 Н), 3,11 (д, J=5,9 Гц, 2 Н), 3,14 - 3,19 (м, 2 Н), 3,21 - 3,27 (м, 3 Н), 3,96 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,62 (уш. с., 1 Н)	Е	m/z 404 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,78 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-129	Ізомер 2: етил 2-{4-[2-(2-метил-2Н-тетразол-5-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 308	aw	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 1,19 - 1,33 (м, 2 Н), 1,44 (д, J=12,1 Гц, 1 Н), 1,49 - 1,60 (м, 2 Н), 1,63 - 1,72 (м, 3 Н), 1,73 - 1,94 (м, 7 Н), 2,11 - 2,28 (м, 2 Н), 2,51 - 2,64 (м, 3 Н), 2,68 (д, J=10,2 Гц, 1 Н), 3,05 - 3,16 (м, 3 Н), 3,23 (к, J=6,6 Гц, 2 Н), 3,96 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,10 (с, 3 Н), 4,35 (дд, J=9,2, 5,3 Гц, 1 Н)	Е	m/z 418 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,72 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

2-130	Ізомер 1: етил-2-{4-[2-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)піролідин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 308	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 0,43 (т, J=6,4 Гц, 3 Н), 0,60 - 0,82 (м, 2 Н), 0,91 - 1,21 (м, 11 Н), 1,24 - 1,31 (м, 3 Н), 1,38 - 1,50 (м, 2 Н), 1,79 - 1,95 (м, 2 Н), 1,95 - 2,13 (м, 5 Н), 2,13 - 2,24 (м, 1 Н), 3,28 (к, J=7,2 Гц, 2 Н), 3,52 (с, 3 Н), 3,57 (дд, J=8,2, 3,9 Гц, 1 Н)	E	m/z 418 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,61 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-130	Ізомер 2: етил-2-{4-[2-(1-метил-1Н-тетразол-5-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 308	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 0,43 (т, J=7,0 Гц, 3 Н), 0,66 - 0,83 (м, 2 Н), 0,93 - 1,00 (м, 2 Н), 1,02 - 1,31 (м, 12 Н), 1,38 - 1,54 (м, 2 Н), 1,83 - 2,13 (м, 7 Н), 2,13 - 2,24 (м, 1 Н), 3,27 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 3,52 (с, 3 Н), 3,55 - 3,61 (м, 1 Н)	E	m/z 418 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,80 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-131	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-(тиофен-2-іл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 316	ak	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,21 - 1,30 (м, 3 Н), 1,51 - 1,66 (м, 2 Н), 1,69 - 1,81 (м, 3 Н), 1,81 - 2,03 (м, 7 Н), 2,04 - 2,16 (м, 2 Н), 2,16 - 2,30 (м, 1 Н), 2,41 - 2,55 (м, 1 Н), 2,64 - 2,75 (м, 2 Н), 2,82 - 2,99 (м, 2 Н), 3,08 (т, J=10,1 Гц, 1 Н), 3,36 - 3,43 (м, 3 Н), 4,10 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,16 - 4,29 (м, 1 Н), 4,66 (уш. с., 2 Н), 6,90 - 6,97 (м, 2 Н), 7,21 - 7,33 (м, 1 Н)	I	m/z 418 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,32 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-132	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R)-2-(1,3-тіазол-2-іл)піролідин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 314	ak	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J=7,2 Гц, 3 Н), 1,28 - 1,48 (м, 2 Н), 1,51 - 1,65 (м, 3 Н), 1,65 - 1,88 (м, 7 Н), 1,88 - 2,03 (м, 2 Н), 2,08 - 2,25 (м, 1 Н), 2,36 - 2,47 (м, 1 Н), 2,55 - 2,63 (м, 3 Н), 2,65 - 2,86 (м, 2 Н), 3,01 - 3,20 (м, 3 Н), 3,20 - 3,30 (м, 2 Н), 3,99 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 4,16 - 4,31 (м, 1 Н), 7,50 (д, J=3,4 Гц, 1 Н), 7,67 (д, J=3,1 Гц, 1 Н)	I	m/z 419 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,60 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-133	Ізомер 1: етил 2-{4-[(2S)-1-(5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-b]піридин-6-илкарбоніл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 321	q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 0,36 - 0,66 (м, 7Н), 0,76 - 1,38 (м, 15Н), 1,87 - 2,02 (м, 1Н), 2,09 - 2,23 (м, 2Н), 2,62 - 2,81 (м, 2Н), 3,22 - 3,43 (м, 3Н), 3,68 - 3,96 (м, 3Н), 3,96 - 4,34 (м, 3Н), 6,48 - 6,61 (м, 1Н), 7,01 (д, J = 8,1 Гц, 1Н), 7,65 (д, J = 4,9 Гц, 1Н).	E	m/z 482 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,90 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-133	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2S)-1-(5,7-дигідро-6H-піроло[3,4-b]піридин-6-илкарбоніл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	127 i 321	Q	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,13 - 1,49 (м, 7H), 1,55 - 2,24 (м, 14H), 2,67 - 2,83 (м, 1H), 2,88 - 3,04 (м, 2H), 3,21 - 3,77 (м, 3H), 4,02 - 4,24 (м, 3H), 4,45 - 5,15 (м, 6H), 7,37 (дд, J = 7,7, 5,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 3,4 Гц, 1H).	E	m/z 482 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,04 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-134	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R,4R)-4-флуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 311	aw	(300 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,22 - 1,42 (м, 2 H), 1,56 - 1,89 (м, 8 H), 1,89 - 2,10 (м, 3 H), 2,31 - 2,48 (м, 2 H), 2,55 - 2,68 (м, 1 H), 2,68 - 2,94 (м, 3 H), 3,07 (д, J=11,4 Гц, 1 H), 3,10 - 3,19 (м, 2 H), 3,19 - 3,28 (м, 2 H), 3,51 (дд, J=9,9, 4,3 Гц, 1 H), 3,61 (с, 3 H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 5,02 - 5,30 (м, 1 H)	E	m/z 412 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,72 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-135	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R,4S)-4-флуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 312	aw	(300 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,21 - 1,42 (м, 2 H), 1,57 - 1,88 (м, 8 H), 1,89 - 2,01 (м, 2 H), 2,02 - 2,31 (м, 2 H), 2,34 - 2,46 (м, 1 H), 2,55 - 2,65 (м, 1 H), 2,65 - 2,79 (м, 2 H), 2,85 - 3,05 (м, 1 H), 3,07 - 3,22 (м, 3 H), 3,22 - 3,27 (м, 2 H), 3,61 (с, 3 H), 3,76 (т, J=7,0 Гц, 1 H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 5,08 - 5,40 (м, 1 H)	E	m/z 412 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,96 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
2-136	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R,4R)-4-флуоро-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 2-134	ar	(300 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,25 - 1,51 (м, 2 H), 1,56 - 1,89 (м, 8 H), 1,89 - 2,06 (м, 3 H), 2,34 - 2,45 (м, 2 H), 2,58 - 2,68 (м, 2 H), 2,70 - 2,82 (м, 3 H), 2,82 - 2,94 (м, 1 H), 2,96 - 3,10 (м, 1 H), 3,11 - 3,20 (м, 3 H), 3,39 - 3,49 (м, 2 H), 3,99 (к, J=7,2 Гц, 2 H), 4,39 (т, J=5,7 Гц, 1 H), 4,95 - 5,24 (м, 1 H)	E	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,20 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
2-137	Ізомер 2: етил 2-{4-[(2R,4S)-4-флуоро-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 2-135	ar	(300 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,26 - 1,45 (м, 2 H), 1,57 - 1,88 (м, 8 H), 1,91 - 2,09 (м, 3 H), 2,56 - 2,65 (м, 4 H), 2,69 - 2,84 (м, 3 H), 2,99 - 3,17 (м, 4 H), 3,18 - 3,24 (м, 1 H), 3,36 - 3,45 (м, 2 H), 3,99 (к, J=7,1 Гц, 2 H), 4,35 (т, J=5,7 Гц, 1 H), 4,98 - 5,25 (м, 1 H)	E	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,33 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

2-138	Ізомер 2: етил 2-[4-[(2S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	91 і 127	r	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 - 1,45 (м, 1H), 1,58 - 1,68 (м, 2H), 1,69 - 1,86 (м, 3H), 1,86 - 2,01 (м, 8H), 2,07 - 2,13 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,67 - 2,98 (м, 3H), 3,24 - 3,42 (м, 4H), 3,43 - 3,52 (м, 3H), 3,78 - 3,88 (м, 1H), 4,09 (к, J = 7,3 Гц, 2H).	E	m/z 418 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,57 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-1	Ізомер 1: метил 2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 і 65	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,35 - 1,51 (м, 2H), 1,66 - 1,83 (м, 8H), 1,98 - 2,09 (м, 2H), 2,40 - 2,72 (м, 2H), 2,81 - 2,91 (м, 2H), 3,15 - 3,48 (м, 4H), 3,57 (с, 3H), 6,12 (дд, J = 6,5 і 6,5 Гц, 1H), 7,16 - 7,26 (м, 2H), NH не спостерігали	G	m/z 346 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,34 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-1	Ізомер 2: метил 2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 і 65	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,34 - 1,52 (м, 2H), 1,66 - 1,93 (м, 8H), 1,94 - 2,11 (м, 2H), 2,45 - 2,75 (м, 2H), 2,78 - 2,94 (м, 2H), 3,09 - 3,21 (м, 2H), 3,21 - 3,44 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 6,13 (дд, J = 6,5 і 6,5 Гц, 1H), 7,18 - 7,33 (м, 2H), NH не спостерігали	G	m/z 346 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,43 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-2	Ізомер 1: етил 2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 65	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 0,99 - 1,23 (м, 3H), 1,30 - 1,49 (м, 2H), 1,59 - 1,84 (м, 6H), 1,95 - 2,11 (м, 2H), 2,45 - 2,74 (м, 5H), 2,75 - 2,89 (м, 2H), 3,15 - 3,31 (м, 3H), 3,93 - 4,07 (м, 2H), 6,18 (дд, J = 6,5 і 6,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 6,5 Гц, 1H), NH не спостерігали	F	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,54 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-2	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 65	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,08 - 1,27 (м, 3H), 1,32 - 1,58 (м, 2H), 1,59 - 1,76 (м, 2H), 1,76 (м, 4H), 1,93 - 2,20 (м, 2H), 2,45 - 2,97 (м, 6H), 3,08 - 3,20 (м, 2H), 3,22 - 3,36 (м, 2H), 3,95 - 4,11 (м, 2H), 6,17 (дд, J = 6,5 і 6,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 6,5 Гц, 1H), NH не спостерігали	F	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,58 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

3-3	Ізомер 2: 2-флуороетил 2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	4 і 65	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,35 - 1,57 (м, 2H), 1,58 - 1,92 (м, 5H), 1,91 - 2,13 (м, 2H), 2,32 - 3,02 (м, 7H), 3,20 - 3,44 (м, 4H), 4,07 - 4,32 (м, 2H), 4,47 - 4,72 (м, 2H), 6,13 (дд, J = 6,5 і 6,5 Гц, 1H), 7,18 - 7,43 (м, 2H), 11,49 (с, 1H)	F	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,57 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-4	Ізомер 2: етил 2-[4-(3-гідроксипіридин-2-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 18	b	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,21 - 1,29 (м, 3H), 1,75 - 2,38 (м, 12H), 2,87 - 3,23 (м, 4H), 3,24 - 3,48 (м, 4H), 4,05 - 4,21 (м, 2H), 6,97 - 7,06 (м, 1H), 7,12 - 7,21 (м, 1H), 8,02 - 8,10 (м, 1H), ОН не спостерігали	C	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,29 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-5	Ізомер 2: 2-флуороетил 2-[4-(2-метокси-піридин-3-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	4 і 66	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,48 - 2,08 (м, 11H), 2,65 - 2,79 (м, 2H), 2,84 - 2,94 (м, 2H), 3,14 - 3,24 (м, 2H), 3,26 - 3,40 (м, 3H), 3,86 (м, 3H), 4,15 - 4,21 (м, 1H), 4,21 - 4,30 (м, 1H), 4,48 - 4,57 (м, 1H), 4,61 - 4,69 (м, 1H), 6,94 (дд, J = 7,0 і 5,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J = 5,0, 1H)	F	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,73 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-6	Ізомер 2: етил-2-[4-(6-метокси-4-метилпіридин-3-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 71	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,48 - 1,89 (м, 9H), 1,93 - 2,04 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,41 - 2,55 (м, 3H), 2,82 - 2,95 (м, 2H), 3,05 - 3,23 (м, 2H), 3,23 - 3,36 (м, 2H), 3,77 (м, 3H), 3,99 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 6,60 (с, 1H), 7,94 (с, 1H)	F	m/z 388 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,73 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-7	Ізомер 2: етил 2-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл) піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 72	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,18 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,54 - 2,10 (м, 12H), 2,12 (с, 3H), 2,70 - 3,10 (м, 2H), 3,15 - 3,23 (м, 2H), 3,24 - 3,36 (м, 2H), 3,37 - 3,52 (м, 2H), 3,84 (м, 3H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,86 (с, 1H)	F	m/z 388 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,77 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

3-8	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	1 i 70	d	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,18 - 1,32 (м, 3 Н), 1,68 - 2,03 (м, 10 Н), 2,07 - 2,18 (м, 2 Н), 2,49 (т, J=11,7 Гц, 1 Н), 2,80 (квінт, J=8,0 Гц, 1 Н), 3,00 (д, J=11,3 Гц, 2 Н), 3,33 - 3,45 (м, 4 Н), 4,09 (к, J=7,0 Гц, 2 Н), 6,56 (д, J=5,5 Гц, 1 Н), 8,12 (д, J=5,5 Гц, 1 Н), два NH не спостерігали	B	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,98 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-9	Ізомер 2: етил 2-[4-(4-амінопіримідин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 26	as	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,23 - 1,28 (м, 3Н), 1,88 - 1,99 (м, 10Н), 2,07 - 2,21 (м, 2Н), 2,52 - 2,66 (м, 1Н), 2,73 - 2,90 (м, 1Н), 2,96 - 3,07 (м, 2Н), 3,28 (с, 2Н), 3,36 - 3,46 (м, 2Н), 4,09 - 4,13 (м, 2Н), 6,33 (д, J = 6,0 Гц, 1Н), 7,97 (д, J = 6,0 Гц, 1Н), 2 x NH не спостерігали	C	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,56 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-10	Ізомер 1: етил 2-[4-ціано-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 14	at	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,17 - 1,37 (м, 4Н), 1,45 - 1,72 (м, 2Н), 1,75 - 2,02 (м, 3Н), 2,06 - 2,51 (м, 7Н), 2,72 - 3,15 (м, 2Н), 3,26 - 3,48 (м, 4Н), 4,06 - 4,22 (м, 2Н), 7,21 - 7,32 (м, 1Н), 7,55 (д, J = 8,2 Гц, 1Н), 7,74 (дд, J = 7,2 + 7,2 Гц, 1Н), 8,56 - 8,68 (м, 1Н).	B	m/z 369 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,33 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-10	Ізомер 2: етил 2-[4-ціано-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 14	at	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,16 - 1,39 (м, 4Н), 1,48 - 1,70 (м, 2Н), 1,78 - 2,47 (м, 10Н), 2,74 - 3,09 (м, 2Н), 3,20 - 3,50 (м, 4Н), 4,03 - 4,20 (м, 2Н), 7,20 - 7,32 (м, 1Н), 7,48 - 7,61 (м, 1Н), 7,67 - 7,82 (м, 1Н), 8,55 - 8,69 (м, 1Н).	B	m/z 369 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,40 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-11	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-метокси-4-метилпіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 134	b	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (т, J = 7,0 Гц, 3 Н), 1,40 (д, J = 12,2 Гц, 2 Н), 1,67 - 1,94 (м, 6 Н), 2,00 (ддд, J = 9,2, 7,1, 2,6 Гц, 2 Н), 2,11 - 2,26 (м, 2 Н), 2,29 (с, 3 Н), 2,61 - 2,70 (м, 1 Н), 2,73 - 2,81 (м, 1 Н), 2,86 (д, J = 11,0 Гц, 2 Н), 3,26 - 3,38 (м, 2 Н), 3,84 (с, 3 Н), 4,01 (к, J = 7,0 Гц, 2 Н), 4,11 (к, J = 5,2 Гц, 2 Н), 6,78 (д, J = 5,2 Гц, 1 Н), 7,85 (д, J = 4,9 Гц, 1 Н).	F	m/z 388 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 1,86 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

3-12	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-метокси-5-метилпіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 129	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,14-1,19 (м, 4H), 1,57 (д, J = 9,6 Гц, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,77-1,85 (м, 4H), 1,86 (с, 2H), 2,01 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,88 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 3,16 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,26-3,34 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 4,00 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,80 (с, 1H).	G	m/z 388 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 7,10 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-13	Ізомер 2: етил 2-[4-(6-метоксипіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 141	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (с, 3 H), 1,57 - 1,89 (м, 11 H), 1,93 - 2,07 (м, 2 H), 2,63 - 2,70 (м, 1 H), 2,86 - 2,95 (м, 2H), 3,08 - 3,18 (м, 2 H), 3,25 - 3,45 (м, 2 H), 3,83 (с, 3 H), 4,00 (д, J = 4,0 Гц, 2 H), 6,60 (д, J = 7,6 Гц, 1 H), 6,80 - 6,90 (м, 1 H), 7,55 - 7,70 (м, 1 H).	G	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 7,15 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-14	Ізомер 1: етил 2-[4-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 146	b	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 0,91 (д, J = 7,3 Гц, 4 H), 1,04 - 1,65 (м, 8 H), 1,84 - 2,21 (м, 4 H), 2,31 (с, 3 H), 2,58 (д, J = 13,7 Гц, 2 H), 2,77 - 3,09 (м, 3 H), 3,25 - 3,47 (м, 2 H), 4,06 - 4,19 (м, 2 H), 6,22 (д, J = 6,7 Гц, 1 H), 7,17 (д, J = 6,4 Гц, 1 H), NH не спостерігали.	II	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,85 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-14	Ізомер 2: етил 2-[4-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 146	b	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 0,92 (д, J = 7,3 Гц, 4 H), 1,18 - 1,60 (м, 8 H), 1,88 - 2,25 (м, 4 H), 2,31 (с, 3 H), 2,50 - 3,20 (м, 5 H), 3,28 - 3,50 (м, 2 H), 4,12 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 6,23 (д, J = 6,7 Гц, 1 H), 7,18 (д, J = 6,4 Гц, 1 H), NH не спостерігали.	I	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 4,04 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-15	Ізомер 1: етил 2-[4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 143	b	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,17 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,40 - 1,62 (м, 2H), 1,65 - 1,78 (м, 4H), 1,78 - 1,95 (м, 5H), 1,95 - 2,09 (м, 5H), 2,57 - 2,73 (м, 1H), 2,81 - 3,06 (м, 2H), 3,08 - 3,23 (м, 2H), 3,24 - 3,46 (м, 2H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 7,00 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 11,30 (с, 1H).	E	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,27 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

3-15	Ізомер 2: етил 2-[4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 143	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,18 (тд, J = 7,1, 2,9 Гц, 3 H), 1,38 - 1,96 (м, 10 H), 2,04 - 2,28 (м, 3 H), 2,57 - 2,77 (м, 1 H), 2,84 - 3,10 (м, 2 H), 3,12 - 3,45 (м, 7 H), 4,01 (к, J = 7,2 Гц, 2 H), 7,00 (с, 1 H), 7,10 (с, 1 H), 11,31 (уш. с., 1 H).	E	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,33 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
3-16	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 154	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J = 6,9 Гц, 3 H), 1,41 - 2,09 (м, 12 H), 2,28 - 2,44 (м, 1 H), 2,61 - 2,76 (м, 1 H), 2,86 (д, J = 10,7 Гц, 1 H), 3,03 - 3,44 (м, 5 H), 4,00 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 6,00 (д, J = 7,0 Гц, 1 H), 6,13 (д, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,35 (дд, J = 9,2, 7,0 Гц, 1 H), 11,20 - 11,58 (м, 1 H).	I	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,26 хв, активна в ультрафіолетовому світлі
4-1	Ізомер 2: етил 2-(2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 69	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,17 (т, J = 6,7 Гц, 3 H), 1,22 - 2,11 (м, 18 H), 2,57 - 2,69 (м, 1 H), 2,80 (т, J = 11,6 Гц, 2 H), 2,96 - 3,15 (м, 2 H), 3,16 - 3,30 (м, 4 H), 4,01 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 7,39 (уш. с., 1 H).	G	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 4,86 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-1	Ізомер 3: етил 2-(2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 69	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,21 - 2,12 (м, 18 H), 2,55 - 2,70 (м, 1 H), 2,72 - 2,86 (м, 2 H), 3,00 - 3,17 (м, 4 H), 3,27 (д, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,00 (к, J = 7,2 Гц, 2 H), 7,39 (уш. с., 1 H).	G	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 4,95 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-1	Ізомер 4: етил 2-(2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 69	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,21 - 1,89 (м, 14 H), 1,89 - 2,02 (м, 3 H), 2,02 - 2,12 (м, 1 H), 2,55 - 2,64 (м, 1 H), 2,65 - 2,85 (м, 2 H), 2,98 - 3,18 (м, 4 H), 3,20 - 3,39 (м, 2 H), 4,00 (к, J = 7,2 Гц, 2 H), 7,39 (уш. с., 1 H).	G	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 4,97 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-2	Ізомер 4: метил 2-(2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	3 i 69	b	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,07 - 2,20 (м, 18 H), 2,99 - 3,21 (м, 4 H), 3,23 - 3,43 (м, 5 H), 3,56 (с, 3 H), 7,44 (уш. с., 1 H).	G	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,23 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

4-3	Ізомер 2: етил 2-(4-метил-2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 147	B	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 0,98 (д, J = 7,0 Гц, 2 H), 1,19 - 1,70 (м, 7 H), 1,71 - 1,84 (м, 2 H), 1,84 - 2,10 (м, 6 H), 2,11 - 2,43 (м, 4 H), 2,83 - 3,09 (м, 2 H), 3,23 - 3,46 (м, 9 H), 4,13 (к, J = 7,0 Гц, 2 H).	E	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,75 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-4	Ізомер 1: етил 2-(5-метил-2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 144	b	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,02 (д, J = 6,7 Гц, 2 H), 1,24 - 1,35 (м, 3 H), 1,48 - 2,42 (м, 14 H), 2,76 - 3,30 (м, 10 H), 3,38 (д, J = 19,8 Гц, 3 H), 4,14 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 6,38 (уш. с., 1 H).	I	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,59 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-4	Ізомер 2: етил 2-(5-метил-2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 144	b	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,03 (д, J = 6,4 Гц, 2 H), 1,22 - 1,36 (м, 3 H), 1,48 - 2,19 (м, 14 H), 2,20 - 2,45 (м, 3 H), 2,79 - 3,67 (м, 10 H), 4,13 (к, J = 6,7 Гц, 2 H), 6,58 (уш. с., 1 H).	I	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,67 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-5	Ізомер 2: етил 2-(1-етил-2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 4-1 i 114	au	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,13 (т, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,19 (т, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,23 - 2,39 (м, 17 H), 2,63 - 3,04 (м, 3 H), 3,25 - 3,52 (м, 9 H), 4,11 (к, J = 7,2 Гц, 2 H).	I	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 3,91 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-6	Ізомер 2: етил 2-[2-оксо-1-(пропан-2-іл)-3,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	Приклад 4-1 i 156	au	(400 МГц, CD ₃ OD) δ: 1,14 (дд, J = 7,0, 5,2 Гц, 6 H), 1,21 - 1,74 (м, 8 H), 1,79 - 2,01 (м, 7 H), 2,08 - 2,22 (м, 3 H), 2,35 (ддд, J = 10,5, 6,6, 4,3 Гц, 1 H), 2,74 - 3,08 (м, 3 H), 3,10 - 3,23 (м, 1 H), 3,24 - 3,46 (м, 7 H), 4,12 (к, J = 7,2 Гц, 2 H), 4,78 (септ, J = 6,8 Гц, 1 H).	E	m/z 406 (M+H) ⁺ (ES ⁺) при 4,12 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-7	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 132	at	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,22 (тд, J = 7,0, 3,9 Гц, 3 H), 1,66 - 1,76 (м, 4 H), 1,76 - 1,92 (м, 6 H), 1,92 - 2,12 (м, 4 H), 2,58 - 2,76 (м, 1 H), 2,91 (д, J = 10,2 Гц, 2 H), 3,17 - 3,31 (м, 4 H), 3,31 - 3,44 (м, 2 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,14 - 4,29 (м, 3 H).	B	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,35 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-8	Ізомер 1: етил 2-[4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 137	av	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,24 (тд, J = 7,0, 3,1 Гц, 3 H), 1,58 - 1,74 (м, 4 H), 1,74 - 2,01 (м, 8 H), 2,02 - 2,21 (м, 2 H), 2,52 - 2,78 (м, 1 H), 2,78 - 3,03 (м, 2 H), 3,10 - 3,41 (м, 8 H), 4,10 (к, J = 7,3 Гц, 2 H), 4,22 - 4,42 (м, 1 H), 4,67 - 4,82 (м, 1 H).	E	m/z 365 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,68 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

4-8	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 137	av	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,17 - 1,31 (м, 3H), 1,49 - 1,77 (м, 4H), 1,77 - 1,97 (м, 7H), 1,97 - 2,19 (м, 3H), 2,52 - 3,02 (м, 3H), 3,09 - 3,31 (м, 6H), 3,31 - 3,48 (м, 2H), 4,01 - 4,17 (м, 2H), 4,23 - 4,46 (м, 1H), 4,57 - 4,92 (м, 1H).	E	m/z 365 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,81 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-9	Суміш діастереомерів: етил 2-[4-(5,5-диметил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 149	av	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 0,96 - 1,12 (м, 5 H), 1,25 (тд, J = 7,0, 3,9 Гц, 3 H), 1,46 - 1,96 (м, 8 H), 1,96 - 2,71 (м, 5 H), 2,79 - 3,00 (м, 5 H), 3,16 - 3,60 (м, 5 H), 4,03 - 4,19 (м, 2 H), 4,25 - 4,73 (м, 2 H).	B	m/z 393 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,67 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-10	Ізомер 2: етил 2-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 276	aw	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,28 - 1,50 (м, 8H), 1,54 - 1,67 (м, 4 H), 1,67 - 1,86 (м, 4 H), 1,86 - 2,01 (м, 2 H), 2,34 - 2,44 (м, 3 H), 2,50 - 2,62 (м, 2 H), 2,76 (д, J=11,7 Гц, 2 H), 3,10 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 3,19 - 3,26 (м, 3 H), 3,96 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	E	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,62 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-11	Ізомер 2: етил 2-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 272	aw	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,14 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,23 - 1,37 (м, 2 H), 1,52 - 1,83 (м, 7 H), 1,92 - 2,12 (м, 3 H), 2,36 - 2,45 (м, 6 H), 2,52 - 2,57 (м, 2 H), 2,76 (д, J=10,2 Гц, 2 H), 3,13 - 3,26 (м, 3 H), 3,48 - 3,57 (м, 3 H), 3,98 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	E	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,70 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-12	Ізомер 2: етил 2-[4-(тиоморфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 268	aw	(400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,39 (к, J=10,9 Гц, 2 H), 1,49 - 1,66 (м, 5 H), 1,66 - 1,85 (м, 5 H), 1,89 - 2,00 (м, 3 H), 2,22 (т, J=12,1 Гц, 2 H), 2,68 - 2,74 (м, 5 H), 2,78 (д, J=10,5 Гц, 2 H), 3,11 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 3,20 - 3,27 (м, 2 H), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	E	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,18 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-13	Ізомер 2: етил 2-(3,3-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 280	aw	(300 МГц, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3 H), 1,29 - 1,48 (м, 2 H), 1,57 - 1,91 (м, 9 H), 1,92 - 2,00 (м, 2 H), 2,37 - 2,49 (м, 4 H), 2,53 - 2,71 (м, 5 H), 2,74 - 2,86 (м, 2 H), 3,06 - 3,22 (м, 4 H), 3,99 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	E	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,64 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

4-14	Ізомер 2: етил 2-(4,4-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 266	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,28 - 1,44 (м, 2 H), 1,56 - 1,67 (м, 4 H), 1,67 - 1,75 (м, 2 H), 1,75 - 2,01 (м, 8 H), 2,20 - 2,30 (м, 1 H), 2,51 - 2,63 (м, 5 H), 2,77 (д, J=11,7 Гц, 2 H), 3,11 (д, J=6,2 Гц, 2 H), 3,24 (к, J=6,9 Гц, 2 H), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	Е	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,49 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-15	Ізомер 2: метил (2R)-1'-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]-1,4'-біпіперидин-2-карбоксилат	2 i 290	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,23 - 1,50 (м, 7 H), 1,57 - 1,67 (м, 5 H), 1,67 - 1,87 (м, 5 H), 1,95 (т, J=8,4 Гц, 2 H), 2,38 - 2,42 (м, 1 H), 2,70 - 2,94 (м, 3 H), 3,11 (д, J=5,9 Гц, 2 H), 3,24 (к, J=6,8 Гц, 3 H), 3,42 - 3,45 (м, 1 H), 3,58 (с, 3 H), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	Е	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 3,86 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-16	Ізомер 2: етил 2-[(2R)-2-(метилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 223	ax	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,22 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 1,41 - 1,50 (м, 2H), 1,61 - 1,75 (м, 4H), 1,81 - 1,95 (м, 6H), 2,51 - 2,61 (м, 1H), 2,70 - 2,75 (м, 1H), 2,82 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 2,95 - 3,45 (м, 11H), 3,10 - 3,27 (м, 4H), 4,12 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 7,06 (уш. с., 1H).	М	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,69 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-17	Ізомер 2: етил 2-[(2R)-2-(диметилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 283	aw	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 1,13 (т, J=7,0 Гц, 3 H), 1,29 - 1,41 (м, 2 H), 1,43 - 1,53 (м, 3 H), 1,53 - 1,66 (м, 5 H), 1,66 - 1,74 (м, 2 H), 1,74 - 1,87 (м, 3 H), 1,87 - 1,99 (м, 3 H), 2,41 - 2,45 (м, 3 H), 2,76 (с, 6 H), 3,10 (д, J=6,2 Гц, 4 H), 3,12 - 3,15 (м, 4 H), 3,97 (к, J=7,0 Гц, 2 H)	Е	m/z 421 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,13 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-18	Ізомер 2: етил 2-[(2S)-2-(метилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 i 225	ax	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,25 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 1,41 - 1,50 (м, 2H), 1,61 - 1,75 (м, 4H), 1,81 - 1,95 (м, 6H), 2,51 - 2,61 (м, 1H), 2,70 - 2,75 (м, 1H), 2,82 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 2,95 - 3,45 (м, 11H), 3,10 - 3,27 (м, 4H), 4,12 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 7,22 (уш. с., 1H).	М	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 1,67 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі

4-19	Ізомер 2: етил 2-(1-пропаноїл-2,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	222, 229 і 230	Y	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,10 - 1,15 (м, 3H), 1,22 - 1,25 (м, 3H), 1,34 - 1,54 (м, 4H), 1,55 - 1,68 (м, 4H), 1,70 - 1,80 (м, 3H), 1,81 - 1,90 (м, 4H), 1,98 - 2,20 (м, 6H), 2,27 - 2,40 (м, 2H), 2,42 - 3,10 (м, 3H), 3,22 - 3,34 (м, 2H), 3,34 - 3,45 (м, 2H), 4,05 - 4,15 (м, 2H), 4,53 - 4,64 (м, 1H).	O	m/z 406 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,48 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
4-20	Ізомер 2: етил 2-[1-(метилкарбамоїл)-2,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	57 і 229	m	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,22 - 1,27 (м, 3H), 1,31 - 1,47 (м, 3H), 1,48 - 1,62 (м, 5H), 1,72 - 1,79 (м, 2H), 1,82 - 1,91 (м, 4H), 2,02 - 2,12 (м, 5H), 2,61 - 2,82 (м, 5H), 2,90 - 3,06 (м, 2H), 3,25 - 3,33 (м, 2H), 3,34 - 3,44 (м, 2H), 3,48 - 3,64 (м, 1H), 3,88 - 4,00 (м, 1H), 4,05 - 4,13 (м, 2H), 4,37 (уш. с., 1H).	O	m/z 407 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 4,29 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
5-1	Ізомер 2: етил 2-[4-(2-оксоазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2, 214 і 322	ay	(400 МГц, CD ₃ OD) δ : 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,52 - 1,79 (м, 10 H), 1,80 - 1,99 (м, 6 H), 2,04 - 2,17 (м, 2 H), 2,48 - 2,61 (м, 2 H), 2,72 - 2,88 (м, 1 H), 2,96 (д, J = 11,7 Гц, 2 H), 3,26 (с, 2 H), 3,33 - 3,46 (м, 4 H), 4,09 (к, J = 7,0 Гц, 2 H), 4,40 (тт, J = 12,01, 4,20 Гц, 1 H)	E	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 2,85 хв, не активна в ультрафіолетовому світлі
5-2	Ізомер 2: етил 2-[4-[2-(метоксикарбоніл)азепан-1-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат	2 і 190	as	(400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,24 (т, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,28 - 2,14 (м, 20 H), 2,46 - 2,70 (м, 2 H), 2,73 - 2,92 (м, 3 H), 2,94 - 3,05 (м, 1 H), 3,21 - 3,46 (м, 4 H), 3,52 - 3,61 (м, 1 H), 3,67 (с, 3 H), 4,06 - 4,16 (м, 2 H)	B	m/z 422 (M+H) ⁺ (ES ⁺), при 5,54 хв, активна в ультрафіолетовому світлі

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

ПРИКЛАД А

5 Дослідження фосфо-ERK1/2

Функціональні дослідження виконували, використовуючи Alphascreen Surefire дослідження фосфо-ERK1/2 (Crouch & Osmond, Comb. Chem. High Throughput Screen, 2008). Фосфорилювання ERK1/2 являє собою низхідний сигнальний каскад для активації зв'язаних з Gq/11 і Gi/o білками рецепторів, роблячи його більш відповідним для оцінки M₁, M₃ (Gq/11 зв'язаний) і M₂, M₄ рецепторів (Gi/o зв'язаний), ніж використання різноманітних форматів досліджень різних підтипів рецепторів. Мускариновий M₁, M₂, M₃ або M₄ рецептор клітини людини CHO, що стабільно експресується, висівали (25000/лунка) в 96-луночні планшети для вирощування тваринної тканини в альфа-МЕМ+10 % діалізоване FBS (ембріональна сироватка телят). Після прикріплення клітин до поверхні, клітини залишили культивуватися в умовах сироваткового голодування протягом ночі. Стимуляцію агоністом виконали шляхом додавання 5 мкл агоністу до клітин протягом 5 хв (37 °C). Поживне середовище видалили і додали 50 мкл лізуючого буфера. Через 15 хв 4 мкл зразка перенесли в 384-луночний планшет і додали 7 мкл

детектуючої суміші. Планшети інкубували протягом 2 год. з легким перемішуванням в темноті і після чого зчитували на планшет-рідері PHERAstar.

Значення pEC_{50} і E_{max} розраховували, виходячи із отриманих для кожного підтипу рецептора даних.

5 Результати наведені нижче в Таблиці 4.

Для кожного прикладу існують два діастереомери, які були розділені, якщо не вказано інше, і встановлені на основі часу утримування на аналітичному шляху РХ/МС. У більшості прикладів ізомер 1 неактивний. Аналітичні дані для активних ізомерів наведені в Таблиці 3. Дані для декількох малоактивних сполук включені в Таблицю 4 для відображення переважності абсолютної стереохімічної конфігурації.

10

Таблиця 4

Мускаринова активність

Приклад No.	pEC_{50} M ₁ (% E_{max} порівн. з ACh)	pEC_{50} M ₂ (% E_{max} порівн. з ACh)	pEC_{50} M ₃ (% E_{max} порівн. з ACh)	pEC_{50} M ₄ (% E_{max} порівн. з ACh)
ACh	8,3 (102)	7,8 (105)	8,1 (115)	8,1 (110)
1-1 Ізомер 2	7,2 (121)	<4,7 (20)	<4,7 (26)	8,1 (112)
1-2 Ізомер 2	6,6 (93)	<4,7 (6)	<4,7 (4)	7,6 (100)
1-3 Ізомер 2	6,3 (30)	НП	НП	6,7 (41)
1-4 Ізомер 2	6,0 (55)	НП	НП	6,6 (67)
1-5 Ізомер 2	6,9 (94)	<4,7 (19)	<4,7 (2)	7,7 (81)
1-6 Ізомер 2	5,9 (128)	<4,7 (57)	*7,2 (38)	7,2 (71)
1-7 Ізомер 2	6,8 (97)	<4,7 (15)	<4,7 (22)	7,6 (97)
1-8 Ізомер 2	6,5 (76)	<4,7 (34)	<4,7 (0)	7,8 (98)
1-9 Ізомер 2	<4,7 (57)	НП	НП	6,1 (48)
1-10 Ізомер 2	5,3 (62)	НП	НП	6,6 (106)
1-11 Ізомер 2	5,8 (98)	НП	НП	6,6 (85)
1-12 Ізомер 2	6,0 (85)	<4,7 (11)	<4,7 (15)	6,9 (128)
1-13 Ізомер 2	5,8 (61)	НП	НП	6,4 (86)
1-14 Ізомер 2	6,2 (66)	<4,7 (27)	<4,7 (5)	7,3 (99)
1-15 Ізомер 2	7,0 (70)	<4,7 (4)	<4,7 (6)	НП
1-16 Ізомер 2	5,8 (80)	*5,1 (34)	<4,7 (1)	6,8 (82)
1-17 Ізомер 2	6,2 (53)	<4,7 (14)	<4,7 (0)	7,2 (90)
1-18 Ізомер 2	6,9 (65)	<4,7 (3)	<4,7 (56)	7,3 (89)
1-19 Ізомер 2	6,1 (83)	НП	НП	*5,1 (48)
1-20 Суміш діастереомерів	<4,7 (62)	НП	НП	6,0 (56)
1-21 Ізомер 2	<4,7 (11)	<4,7 (8)	<4,7 (0)	7,4 (79)
1-22 Ізомер 2	6,7 (47)	НП	НП	<4,7 (20)
1-23 Ізомер 2	6,4 (55)	<4,7 (7)	<4,7 (9)	7,5 (105)
1-24 Ізомер 2	6,6 (102)	*5,2 (32)	<4,7 (0)	7,6 (78)
1-25 Ізомер 2	7,3 (110)	<4,7 (15)	<4,7 (13)	8,4 (128)
1-26 Ізомер 2	5,6 (46)	<4,7 (99)	6,1 (53)	6,7 (76)
1-27 Ізомер 2	6,0 (27)	НП	НП	6,4 (41)
1-28 Ізомер 2	5,7 (57)	НП	НП	6,3 (60)
1-29 Ізомер 2	6,1 (44)	НП	НП	6,9 (36)
1-30 Ізомер 2	6,5 (37)	<4,7 (9)	<4,7 (5)	7,9 (101)
1-31 Ізомер 2	5,6 (34)	НП	НП	7,0 (40)
1-32 Ізомер 2	7,1 (113)	<4,7 (56)	<4,7 (16)	8,2 (126)
1-33 Ізомер 2	7,6 (11)	4,7 (49)	<4,7 (7)	8,4 (118)
1-34 Ізомер 1	6,3 (49)	<4,7 (10)	<4,7 (0)	6,8 (48)
1-34 Ізомер 2	8,1 (130)	<4,7 (43)	<4,7 (0)	8,6 (117)
1-35 Ізомер 2	6,4 (80)	НП	НП	6,7 (61)
1-36 Ізомер 2	5,3 (73)	НП	НП	6,6 (47)
1-37 Ізомер 2	5,6 (78)	НП	НП	6,3 (126)
1-38 Ізомер 2	7,0 (31)	<4,7 (14)	<4,7 (19)	6,1 (98)

1-39 Ізомер 2	6,0 (49)	НП	НП	6,4 (97)
1-40 Ізомер 2	<4,7 (904)	НП	НП	6,8 (50)
1-41 Ізомер 2	6,0 (52)	НП	НП	6,6 (35)
1-42 Ізомер 2	7,4 (123)	6,5 (27)	<4,7 (16)	8,2 (76)
1-43 Ізомер 2	6,8 (32)	<4,7 (7)	<4,7 (8)	7,5 (61)
1-44 Ізомер 2	7,1 (126)	<4,7 (80)	<4,7 (7)	8,2 (126)
1-45 Ізомер 2	6,5 (80)	5,8 (56)	<4,7 (26)	7,7 (80)
1-46 Ізомер 2	<4,7 (35)	НП	НП	6,7 (63)
1-47 Ізомер 2	<4,7 (7)	4,7 (82)	<4,7 (19)	7,8 (81)
1-48 Ізомер 2	<4,7 (63)	НП	НП	6,2 (68)
1-49 Ізомер 2	5,2 (71)	<4,7 (21)	<4,7 (9)	7,1 (92)
1-50 Ізомер 2	8,1 (124)	<4,7 (20)	<4,7 (8)	8,7 (122)
1-51 Ізомер 2	5,9 (74)	НП	НП	6,8 (106)
1-52 Ізомер 2	6,8 (102)	<4,7 (15)	<4,7 (20)	7,8 (106)
1-53 Ізомер 2	5,3 (38)	НП	НП	5,9 (80)
1-54 Ізомер 2	<4,7 (51)	НП	НП	6,1 (74)
1-55 Ізомер 2	5,3 (40)	НП	НП	6,3 (64)
1-56 Ізомер 2	6,0 (30)	<4,7 (0)	<4,7 (3)	6,9 (89)
1-57 Ізомер 2	5,7 (63)	<4,7 (7)	<4,7 (7)	6,9 (69)
1-58 Ізомер 2	6,1 (55)	<4,7 (13)	<4,7 (2)	7,5 (93)
1-59 Ізомер 2	6,4 (38)	НП	НП	7,0 (76)
1-60 Ізомер 2	6,5 (82)	НП	НП	7,4 (88)
1-61 Ізомер 2	6,5 (66)	<4,7 (1)	<4,7 (2)	7,6 (97)
1-62 Ізомер 2	5,9 (73)	НП	НП	<4,7 (10)
1-63 Ізомер 2	<4,7 (82)	НП	НП	6,0 (24)
1-64 Ізомер 2	5,3 (40)	НП	НП	6,5 (78)
1-65 Ізомер 2	<4,7 (60)	НП	НП	6,6 (73)
1-66 Ізомер 2	<4,7 (14)	НП	НП	6,6 (32)
1-67 Ізомер 2	5,5 (37)	НП	НП	6,5 (75)
1-68 Ізомер 2	7,1 (91)	НП	НП	8,2 (98)
1-69 Ізомер 2	7,1 (99)	НП	НП	8,3 (104)
1-70 Ізомер 2	7,1 (92)	НП	НП	8,3 (101)
1-71 Ізомер 2	<4,7 (6)	НП	НП	7,0 (69)
1-72 Ізомер 2	<4,7 (17)	НП	НП	6,8 (69)
1-73 Ізомер 2	<4,7 (11)	НП	НП	6,9 (72)
2-1 Ізомер 2	<4,7 (6)	<4,7	<4,7	6,5 (63)
2-2 Ізомер 2	6,1 (39)	<4,7 (53)	<4,7 (16)	7,2 (79)
2-3 Ізомер 2	*5,0 (32)	<4,7 (14)	<4,7 (4)	7,3 (89)
2-4 Ізомер 2	6,5 (102)	<4,7 (2)	<4,7 (3)	7,3 (110)
2-5 Ізомер 2	*5,2 (34)	НП	НП	6,8 (66)
2-6 Ізомер 2	5,5 (57)	<4,7 (30)	<4,7 (16)	7,8 (132)
2-7 Ізомер 2	6,1 (41)	<4,7 (13)	*5,1 (27)	7,9 (100)
2-8 Ізомер 2	6,2 (36)	<4,7 (3)	<4,7 (4)	7,8 (86)
2-9 Ізомер 2	6,0 (43)	<4,7 (4)	<4,7 (6)	8,0 (104)
2-10 Ізомер 2	<4,7 (19)	НП	НП	6,7 (50)
2-11 Ізомер 2	*4,7 (39)	<4,7 (7)	<4,7 (7)	7,6 (100)
2-12 Ізомер 2	<4,7 (9)	<4,7 (9)	<4,7 (6)	8,0 (57)
2-13 Ізомер 2	*5,0 (69)	<4,7 (7)	<4,7 (24)	6,8 (57)
2-14 Ізомер 2	<4,7 (43)	<4,7 (3)	<4,7 (7)	7,8 (91)
2-15 Ізомер 2	6,4 (72)	<4,7 (9)	<4,7 (9)	7,8 (111)
2-16 Ізомер 2	6,6 (41)	<4,7 (53)	<4,7 (7)	8,2 (114)
2-17 Ізомер 2	6,7 (72)	<4,7 (5)	<4,7 (4)	8,5 (116)
2-18 Ізомер 2	<4,7 (8)	<4,7 (1)	<4,7 (4)	7,1 (56)
2-19 Ізомер 2	6,2 (44)	<4,7 (3)	<4,7 (10)	8,1 (113)
2-20 Ізомер 2	<4,7 (24)	<4,7 (1)	<4,7 (6)	7,5 (106)
2-21 Ізомер 2	6,2 (46)	<4,7 (4)	<4,7 (2)	8,1 (113)
2-22 Ізомер 2	<4,7 (7)	НП	НП	6,5 (31)
2-23 Ізомер 2	5,9 (65)	<4,7 (3)	<4,7 (9)	7,3 (104)

2-24 Ізомер 2	6,2 (37)	<4,7 (5)	<4,7 (9)	7,7 (121)
2-25 Ізомер 2	6,2 (74)	<4,7 (6)	<4,7 (2)	8,0 (86)
2-26 Ізомер 2	*7,9 (92)	<4,7 (66)	<4,7 (4)	8,2 (99)
2-27 Ізомер 2	*7,5 (24)	<4,7 (0.4)	<4,7 (15)	8,0 (73)
2-28 Ізомер 2	<4,7 (7)	<4,7 (3)	<4,7 (5)	7,6 (63)
2-29 Ізомер 2	6,3 (60)	<4,7 (5)	<4,7 (13)	7,8 (110)
2-30 Ізомер 2	6,3 (34)	<4,7 (52)	<4,7 (13)	7,8 (97)
2-31 Ізомер 2	6,9 (93)	<4,7 (7)	<4,7 (7)	8,5 (108)
2-32 Ізомер 2	5,6 (69)	<4,7 (52)	<4,7 (11)	7,9 (110)
2-33 Ізомер 1	6,4 (86)	<4,7 (8)	<4,7 (3)	8,1 (109)
2-33 Ізомер 2	<4,7 (4)	<4,7 (5)	<4,7 (5)	7,7 (65)
2-34 Ізомер 1	5,7 (74)	<4,7 (16)	<4,7 (8)	7,6 (89)
2-34 Ізомер 2	5,5 (56)	<4,7 (3)	<4,7 (39)	6,6 (58)
2-35 Ізомер 2	6,4 (108)	<4,7 (1)	<4,7 (4)	7,8 (92)
2-36 Ізомер 2	6,8 (89)	<4,7 (3)	<4,7 (5)	8,2 (113)
2-37 Ізомер 2	5,5 (106)	<4,7 (33)	<4,7 (58)	7,7 (83)
2-38 Ізомер 2	6,8 (110)	<4,7 (1)	<4,7 (2)	8,3 (115)
2-39 Ізомер 2	5,6 (41)	<4,7 (1)	<4,7 (1)	7,8 (76)
2-40 Ізомер 2	6,1 (78)	<4,7 (2)	<4,7 (1)	7,5 (90)
2-41 Ізомер 2	5,6 (36)	НП	НП	7,0 (91)
2-43 Ізомер 2	*5,5 (19)	<4,7 (4)	<4,7 (5)	7,3 (47)
2-44 Ізомер 2	6,5 (71)	<4,7 (4)	<4,7 (8)	8,3 (100)
2-45 Ізомер 2	6,6 (67)	<4,7 (5)	<4,7 (5)	8,3 (111)
2-46 Ізомер 2	*5,8 (32)	<4,7 (5)	<4,7 (8)	7,8 (85)
2-47 Ізомер 2	5,2 (45)	НП	НП	6,0 (63)
2-48 Ізомер 2	6,5 (34)	<4,7 (3)	<4,7 (5)	8,0 (81)
2-50 Ізомер 2	6,6 (63)	<4,7 (4)	<4,7 (2)	7,6 (73)
2-51 Ізомер 2	<4,7(237)	<4,7 (1)	<4,7 (3)	7,2 (53)
2-52 Ізомер 2	6,2 (49)	<4,7 (4)	<4,7 (4)	7,7 (85)
2-53 Ізомер 2	7,1 (109)	<4,7 (10)	*5,2 (21)	8,1 (126)
2-54 Ізомер 1	<4,7 (1)	<4,7 (50)	<4,7 (0)	7,8 (45)
2-54 Ізомер 2	7,3 (86)	<4,7 (8)	<4,7 (23)	8,9 (134)
2-55 Ізомер 1	<4,7 (15)	НП	НП	6,8 (67)
2-55 Ізомер 2	<4,7 (7)	<4,7 (22)	<4,7 (12)	7,6 (52)
2-56 Ізомер 2	6,2 (96)	<4,7 (8)	<4,7 (0)	8,3 (134)
2-57 Ізомер 2	<4,7 (16)	<4,7 (25)	<4,7 (4)	7,5 (117)
2-58 Ізомер 2	6,0 (66)	<4,7 (45)	<4,7 (9)	7,5 (156)
2-59 Ізомер 2	*5,5 (28)	<4,7 (11)	<4,7 (7)	6,6 (67)
2-61 Ізомер 2	<4,7 (10)	НП	НП	6,3 (40)
2-62 Ізомер 2	<4,7 (20)	<4,7 (6)	<4,7 (8)	7,8 (65)
2-63 Ізомер 2	6,6 (34)	<4,7 (0)	<4,7 (4)	7,2 (60)
2-64 Ізомер 2	<4,7 (12)	<4,7 (6)	<4,7 (8)	8,5 (41)
2-65 Ізомер 2	6,8 (60)	<4,7 (1)	<4,7 (1)	8,1 (107)
2-66 Ізомер 2	7,4 (96)	<4,7 (18)	<4,7 (8)	8,9 (115)
2-67 Ізомер 2	<4,7 (19)	<4,7 (67)	<4,7 (1)	7,7 (79)
2-68 Ізомер 2	6,0 (32)	<4,7 (4)	<4,7 (6)	7,2 (73)
2-69 Ізомер 2	6,4 (87)	<4,7 (3)	<4,7 (2)	7,9 (110)
2-70 Ізомер 1	5,4 (37)	НП	НП	6,8 (52)
2-70 Ізомер 2	5,8 (93)	<4,7 (1)	<4,7 (3)	7,5 (111)
2-71 Ізомер 2	5,3 (39)	НП	НП	6,9 (56)
2-72 Ізомер 2	6,1 (30)	<4,7 (13)	<4,7 (10)	7,1 (52)
2-73 Ізомер 2	<4,7 (14)	НП	НП	6,5 (43)
2-74 Ізомер 2	<4,7 (18)	<4,7 (16)	<4,7 (8)	7,1 (54)
2-75 Ізомер 2	6,5 (80)	<4,7 (6)	<4,7 (4)	8,6 (109)
2-76 Ізомер 1	6,9 (82)	<4,7 (10)	<4,7 (35)	7,4 (114)
2-76 Ізомер 2	7,3 (88)	<4,7 (16)	<4,7 (14)	7,9 (107)
2-77 Ізомер 2	6,6 (51)	<4,7 (14)	<4,7 (47)	8,2 (105)
2-78 Ізомер 2	<4,7 (11)	4,9 (27)	<4,7 (5)	6,9 (49)

2-79 Ізомер 2	6,3 (37)	<4,7 (2)	<4,7 (19)	7,5 (70)
2-80 Ізомер 2	6,9 (98)	<4,7 (16)	<4,7 (18)	7,7 (107)
2-81 Ізомер 2	<4,7 (12)	НП	НП	7,2 (33)
2-82 Ізомер 2	6,3 (52)	<4,7 (1)	<4,7 (0)	7,7 (70)
2-83 Ізомер 2	5,4 (55)	НП	НП	8,0 (100)
2-84 Ізомер 2	6,6 (36)	<4,7	<4,7	7,7 (82)
2-85 Ізомер 2	5,6 (66)	НП	НП	<4,7 (3)
2-87 Ізомер 2	6,4 (46)	<4,7 (54)	<4,7 (3)	7,8 (100)
2-88 Ізомер 2	6,5 (25)	<4,7 (80)	<4,7 (5)	7,4 (44)
2-89 Ізомер 2	5,2 (37)	<4,7 (68)	<4,7 (8)	6,7 (102)
2-90 Ізомер 2	6,8 (54)	<4,7 (4)	<4,7 (1)	7,9 (53)
2-91 Ізомер 2	6,3 (40)	<4,7 (12)	<4,7 (10)	7,1 (67)
2-92 Ізомер 2	5,5 (50)	<4,7 (2)	<4,7 (5)	7,5 (82)
2-93 Ізомер 2	<4,7 (7)	НП	НП	<4,7 (3)
2-94 Ізомер 2	<4,7 (7)	НП	НП	5,17 (80)
2-95 Ізомер 2	<4,7 (19)	<4,7 (16)	<4,7 (9)	7,2 (49)
2-96 Ізомер 2	<4,7 (2)	<4,7 (1)	<4,7 (5)	6,9 (63)
2-97 Ізомер 2	<4,7 (5)	<4,7 (3)	<4,7 (3)	7,4 (37)
2-98 Ізомер 2	<4,7 (10)	НП	НП	6,9 (45)
2-99 Ізомер 2	<4,7 (18)	НП	НП	6,8 (54)
2-100 Ізомер 2	<4,7 (16)	<4,7 (4)	<4,7 (5)	6,7 (55)
2-101 Ізомер 2	5,0 (70)	НП	НП	6,2 (98)
2-102 Ізомер 2	5,3 (23)	<4,7 (1)	<4,7 (11)	6,5 (45)
2-103 Ізомер 2	6,7 (26)	<4,7 (4)	<4,7 (3)	7,7 (100)
2-104 Ізомер 2	7,1 (102)	<4,7 (8)	<4,7 (8)	7,8 (111)
2-105 Ізомер 2	<4,7 (26)	НП	НП	6,7 (38)
2-106 Ізомер 2	6,9 (97)	<4,7 (10)	<4,7 (5)	7,7 (102)
2-107 Ізомер 2	7,2 (87)	<4,7 (5)	<4,7 (46)	8,2 (92)
2-109 Ізомер 2	6,4 (50)	<4,7 (9)	5,0 (26)	7,8 (91)
2-109 Ізомер 4	6,5 (42)	<4,7 (15)	<4,7 (9)	7,7 (82)
2-111 Ізомер 2	6,3 (31)	<4,7 (1)	<4,7 (0)	7,5 (62)
2-112 Ізомер 2	<4,7 (7)	НП	НП	6,6 (63)
2-113 Ізомер 2	6,9 (100)	НП	НП	7,8 (113)
2-114 Ізомер 2	6,9 (103)	НП	НП	8,1 (114)
2-115 Ізомер 2	6,7 (68)	НП	НП	7,6 (78)
2-116 Ізомер 2	7,2 (109)	НП	НП	8,2 (103)
2-117 Ізомер 2	5,2 (99)	<4,7 (4)	<4,7 (7)	7,2 (96)
2-118 Ізомер 2	<4,7 (33)	НП	НП	6,9 (84)
2-119 Ізомер 2	5,6 (85)	НП	НП	6,9 (84)
2-120 Ізомер 2	6,4 (96)	НП	НП	6,5 (87)
2-121 Ізомер 2	6,0 (31)	НП	НП	6,7 (60)
2-122 Ізомер 2	6,0 (59)	НП	НП	6,8 (60)
2-123 Ізомер 2	6,5 (114)	<4,7 (8)	<4,7 (29)	6,5 (93)
2-124 Ізомер 2	6,2 (45)	<4,7 (2)	<4,7 (0)	7,1 (77)
2-125 Ізомер 2	5,4 (32)	НП	НП	6,5 (81)
2-126 Ізомер 2	<4,7 (15)	НП	НП	7,1 (60)
2-127 Ізомер 2	<4,7 (11)	НП	НП	8,0 (72)
2-128 Ізомер 2	5,0 (89)	НП	НП	5,8 (104)
2-129 Ізомер 2	<4,7 (12)	НП	НП	7,0 (55)
2-130 Ізомер 1	6,5(42)	НП	НП	7,9 (20)
2-130 Ізомер 2	<4,7 (11)	НП	НП	7,2 (66)
2-131 Ізомер 2	6,3 (61)	НП	НП	6,8 (108)
2-132 Ізомер 2	<4,7 (18)	НП	НП	7,9 (72)
2-133 Ізомер 1	<4,7 (37)	НП	НП	8,0 (70)
2-133 Ізомер 2	7,1 (69)	НП	НП	9,2 (118)
2-134 Ізомер 2	<4,7 (18)	НП	НП	7,2 (95)
2-135 Ізомер 2	<4,7 (15)	НП	НП	7,9 (90)
2-136 Ізомер 2	6,2 (105)	НП	НП	7,9(110)

2-137 Ізомер 2	6,0(78)	НП	НП	7,4 (111)
2-138 Ізомер 2	<4,7 (17)	НП	НП	7,4 (44)
3-2 Ізомер 1	7,5 (97)	<4,7 (7)	<4,7 (0)	8,2 (115)
3-3 Ізомер 2	7,6 (81)	*5,0 (50)	<4,7 (56)	8,2 (106)
3-5 Ізомер 2	<4,7 (20)	<4,7 (65)	<4,7 (11)	7,8 (80)
3-6 Ізомер 2	<4,7 (74)	<4,7 (0)	<4,7 (4)	7,4 (58)
3-7 Ізомер 2	<4,7 (40)	НП	НП	7,0 (39)
3-8 Ізомер 2	<4,7 (19)	<4,7 (2)	<4,7 (0)	7,6 (54)
3-9 Ізомер 2	6,6 (103)	<4,7 (2)	<4,7 (4)	7,6 (96)
3-10 Ізомер 1	5,9 (42)	<4,7 (3)	<4,7 (5)	7,1 (71)
3-10 Ізомер 2	8,0 (90)	7,0 (96)	<4,7 (0)	8,9 (103)
3-11 Ізомер 2	7,4 (36)	НП	НП	7,6 (58)
3-12 Ізомер 2	6,6 (34)	<4,7 (2)	<4,7 (5)	8,4 (110)
3-13 Ізомер 2	7,9 (97)	<4,7 (2)	<4,7 (1)	7,9 (82)
3-14 Ізомер 1	5,5 (65)	НП	НП	6,3 (65)
3-14 Ізомер 2	5,5 (29)	НП	НП	6,6 (75)
3-15 Ізомер 2	6,6 (60)	НП	НП	7,4 (36)
3-16 Ізомер 2	5,1 (39)	НП	НП	5,6 (47)
4-1 Ізомер 2	<4,7 (10)	НП	НП	7,16 (47)
4-1 Ізомер 4	6,4 (58)	<4,7 (3)	<4,7 (5)	7,3 (68)
4-2 Ізомер 4	6,1 (94)	НП	НП	7,1 (42)
4-3 Ізомер 2	6,8 (103)	<4,7 (9)	<4,7 (4)	7,9 (88)
4-4 Ізомер 2	7,5 (97)	<4,7 (19)	<4,7 (21)	8,3 (73)
4-5 Ізомер 2	6,3 (52)	<4,7 (9)	<4,7 (9)	7,8 (60)
4-6 Ізомер 2	6,9 (66)	<4,7 (75)	<4,7 (9)	7,3 (77)
4-7 Ізомер 2	5,4 (73)	<4,7 (1)	<4,7 (10)	6,6 (67)
4-8 Ізомер 1	6,3 (42)	<4,7 (3)	<4,7 (8)	7,2 (74)
4-10 Ізомер 2	<4,7 (7)	НП	НП	6,6 (31)
4-11 Ізомер 2	<4,7 (54)	НП	НП	6,7 (55)
4-12 Ізомер 2	<4,7 (19)	<4,7 (7)	<4,7 (14)	7,4 (32)
4-13 Ізомер 2	6,2 (51)	<4,7 (10)	<4,7 (13)	7,0 (59)
4-14 Ізомер 2	6,7 (28)	<4,7 (55)	<4,7 (0)	7,7 (48)
4-15 Ізомер 2	6,6 (82)	<4,7 (7)	<4,7 (13)	7,2 (113)
4-16 Ізомер 2	6,0 (94)	НП	НП	6,8 (105)
4-17 Ізомер 2	<4,7 (27)	НП	НП	6,6 (106)
4-18 Ізомер 2	5,5 (76)	НП	НП	6,2 (79)
4-19 Ізомер 2	<4,7 (7)	НП	НП	6,6 (38)
4-20 Ізомер 2	<4,7 (11)	НП	НП	6,8 (34)
5-2 Ізомер 2	6,0 (58)	<4,7 (5)	<4,7 (4)	7,3 (96)

* - різні результати, НП - Не перевіряли.

ПРИКЛАД В

Пасивне уникнення

- Дослідження проводили згідно раніше описаному Foley et al., (2004) Neuropsychopharmacology. У завданні пасивного уникнення введення скополаміну (1 мг/кг, i/p) викликало втрату пам'яті на 6 годин наступного навчання. Діапазон доз вільних основ в 3, 10, і 30 мг/кг (п/о) вводили шляхом примусового годування за 90 хв до визначення періоду навчання.

- Було виявлено, що приклад 1-33 Ізомер 2 здатний обертати викликану скополаміном амнезію у дозо залежний спосіб, з ЕД₅₀ близько 10 мг/кг(п/о). Ефект від 30 мг/кг виявився схожим з ефектом, викликаним інгібітором холін естерази донепезілом (0,1 мг/кг, i/p), який слугував як позитивний контроль (Фігура 1).

ПРИКЛАД С

Ефект нової сполуки, що тестується, і ксаномеліну на d-амфетамін-індуковану гіперактивність у пацюків

- Ціль даного дослідження вивчити ефект нової сполуки, що тестується, на d-амфетамін-індуковану гіперактивність у пацюків. Шизофренія являє собою складну багатофакторну хворобу, яка не може бути в повній мірі представлена однією експериментальною методикою.

Антипсихотично-подібна поведінка пацієнтів оцінювалася шляхом інгібування гіперактивності (або гіперлокомоції), що викликана d-амфетаміном. Дана методика чутлива до клінічно значимим антагоністам дофамінових рецепторів, таким чином, вона вважається прийнятною для порівняння агоністів мускаринових рецепторів, які здійснюють вплив на дофамінергічний

шлях. Для позитивного контролю використовували раніше виявлену здатність ксаномеліну значно зменшувати індуковану d-амфетаміном гіперактивність. Статистичний аналіз зазвичай включав трьохсторонній аналіз коваріацій або стійкої регресії з лікуванням, день і подачу харчування як фактори і активність за 30 хв до лікування як коваріацію, з наступними відповідними тестами багаторазових порівнянь. Значення $P < 0,05$ вважали статистично

значимим і відповідно позначили на всіх наступних фігурах.

Дані для Прикладів 1-21 Ізомера 2, 1-32 Ізомера 2, 1-33 Ізомера 2, 2-7 Ізомера 2 і 2-17 Ізомера 2 проілюстровано на Фігурі 2.

ПРИКЛАД D

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

(i) Пігулкові композиції

Пігулкову композицію, що містить сполуки формули (1), (1a) або (1b), отримують змішуванням 50 мг сполуки з 197 мг лактози (ВР) як розріджувача і 3 мг магній стеарату як змащувальної речовини і, стискаючи відомим способом у формі пігулки.

(ii) Композиція в капсулі

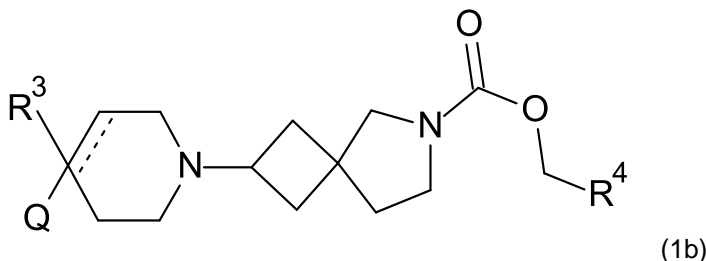
Композицію в капсулі отримують змішуванням 100 мг сполуки формули (1), (1a) або (1b) з 100 мг лактози і необов'язково 1 % за масою магній стеарату і отриманою сумішшю заповнюють стандартну світло непроникну тверду желатинову капсулу.

Еквіваленти

Вищенаведені приклади представлені як ілюстрації винаходу і не повинні мати на увазі накладення будь-яких обмежень на об'єм винаходу. Очевидно, що більше число модифікацій і змін може бути здійснене в специфічних варіантах реалізації винаходу, описаних вище, і проілюстрованих у прикладах, без відходження від принципів, що лежать в основі даного винаходу. Всі такі модифікації і зміни здійснюються із метою бути охопленими даною заявкою.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (1b)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

Q являє собою п'яти- або шести-, або семичленне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 члени гетероатомного кільця, вибрані із N, O і S;

при цьому зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним, двома або трьома замісниками, які однакові або різні і вибрані з (L)-R¹⁰, де L являє собою зв'язок або групу CH₂, і R¹⁰ незалежно вибрано з гідрогену; флуору; хлору; бром; ціано; оксо; гідрокси; OR¹⁵; NR¹⁵R¹⁶; COR¹⁵; CSR¹⁵; COOR¹⁵; COSR¹⁵; CONR¹⁵R¹⁶; CSNR¹⁵R¹⁶; SR¹⁵; SOR¹⁵ і SO₂R¹⁵; C₁₋₆алкільної, C₃₋₆циклоалкільної, C₄₋₆циклоалкілалкільної, C₄₋₆алкілциклоалкільної або

C₅₋₆алкілциклоалкілалкільної групи, яка необов'язково заміщена від одного до шести атомами флуору, і причому один або два, але не всі атоми карбону можуть бути необов'язково заміщені гетероатомом, вибраним із O, N і S; і 5- або 6-членна арильна або гетероарильна група містить 0, 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з O, N і S, причому група необов'язково заміщена C₁₋₆алкільною, C₃₋₆циклоалкільною, C₄₋₆циклоалкілалкільною, C₄₋₆алкілциклоалкільною або C₅₋₆алкілциклоалкілалкільною групою;

при цьому R¹⁵ і R¹⁶ є однаковими або різними або можуть бути сполучені разом з утворенням кільця, і кожну незалежно вибрано з гідрогену, C₁₋₆алкільної, C₃₋₆циклоалкільної,

C₄₋₆циклоалкілалкільної, C₄₋₆алкілциклоалкільної або C₅₋₆алкілциклоалкілалкільної групи, необов'язково заміщеної від одного до трьох атомами флуору, і причому один або два, але не всі атоми карбону, можуть бути необов'язково заміщеними гетероатомом, вибраним із O, N і S;

або група формули $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2$ -феніл; або групи 5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-*b*]піридин-6-іл, або групи формули $(\text{L})-\text{R}^{18}$, де L являє собою зв'язок або групу CH_2 або CH_2CH_2 , і R^{18} являє собою 5- або 6-членне кільце, що містить 0, 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані із O, N і S, причому кільце необов'язково заміщене одним або двома атомами фтору, хлору або бром;

5 R^3 вибрано з гідрогену, ціано, гідрокси, аміно і C_{1-9} алкільної, C_{3-9} циклоалкільної, C_{4-9} циклоалкілалкільної, C_{4-9} алкілциклоалкільної або C_{5-9} алкілциклоалкілалкільної групи, в якій один атом карбону може бути необов'язково заміщеним O; і

10 R^4 являє собою гідроген або C_{1-6} алкільну, C_{3-6} циклоалкільну, C_{4-6} циклоалкілалкільну, C_{4-6} алкілциклоалкільну або C_{5-6} алкілциклоалкілалкільну групу, яка необов'язково заміщена від одного атома флуору.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою ароматичне п'яти- або шести-, або семичленне гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 члени гетероатомного кільця, вибрані із N, O і S.

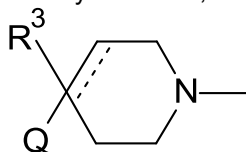
15 3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою ароматичне п'яти- або шести-, або семичленне гетероциклічне кільце, що містить один або два атоми нітрогену.

4. Сполука за п. 3, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою кільце (i) імідазолу або (ii) піразолу.

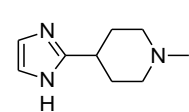
5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою кільце (i) піперидин-2-ону або (ii) піролідину.

20 6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що Q являє собою 5-, 6- або 7-членне ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1, 2, 3 або 4 члени гетероатомного кільця, вибрані із N, O і S.

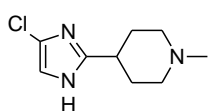
7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що фрагмент



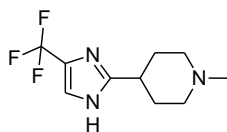
25 вибрано з груп від AAA до ACB, від BAA до BCZ, від CAA до CBZ, від DAA до DBG або від EAA до EAB:



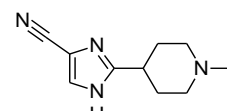
AAA



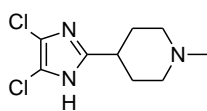
AAB



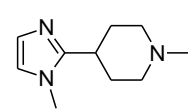
AAC



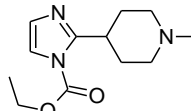
AAD



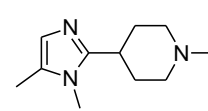
AAE



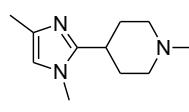
AAF



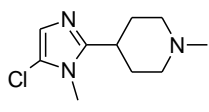
AAG



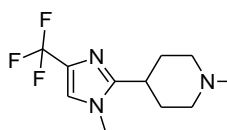
AAH



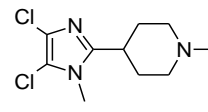
AAI



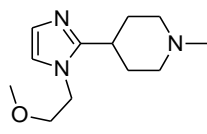
AAJ



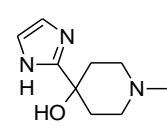
AAK



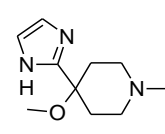
AAL



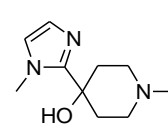
AAM



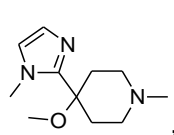
AAN



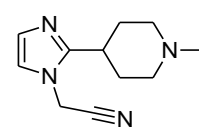
AAO



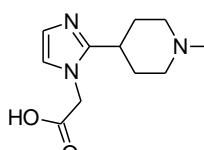
AAP



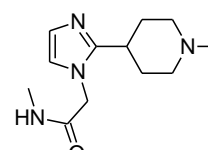
AAQ



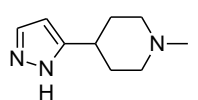
AAR



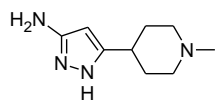
AAS



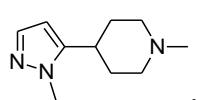
AAT



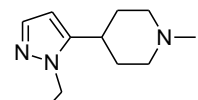
AAU



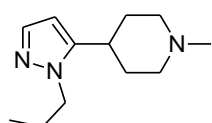
AAV



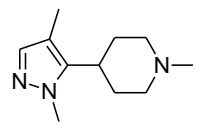
AAW



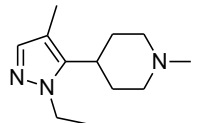
AAX



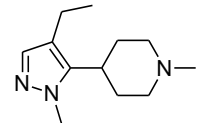
AAY



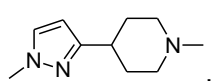
AAZ



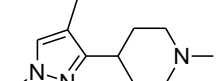
ABA



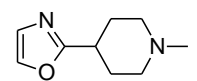
ABB



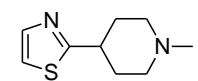
ABC



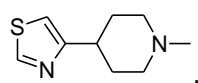
ABD



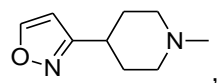
ABE



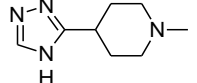
ABF



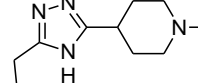
ABG



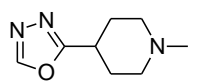
ABH



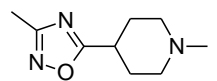
ABI



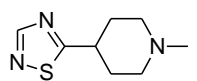
ABJ



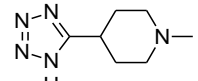
ABK



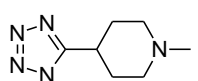
ABL



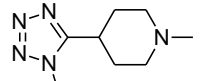
ABM



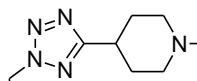
ABN



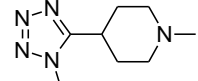
ABO



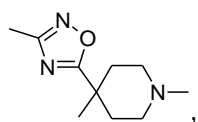
ABP



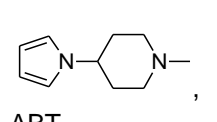
ABQ



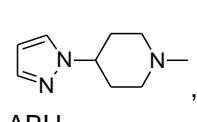
ABR



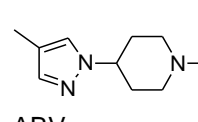
ABS



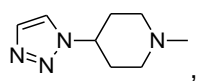
ABT



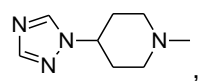
ABU



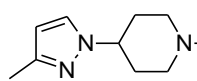
ABV



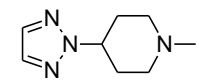
ABW



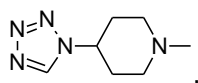
ABX



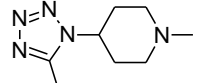
ABY



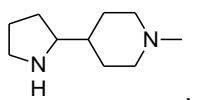
ABZ



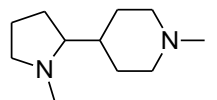
ACA



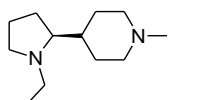
ACB



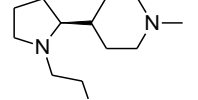
BAA



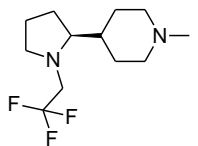
BAB



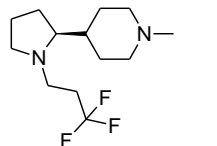
BAC



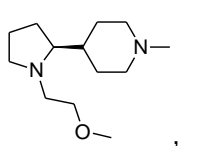
BAD



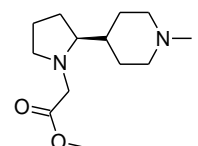
BAE



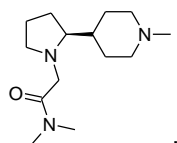
BAF



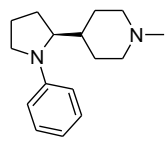
BAG



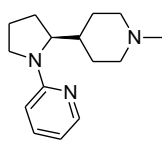
BAH



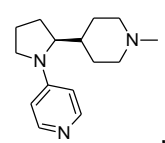
BAI



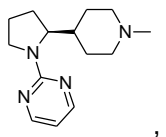
BAJ



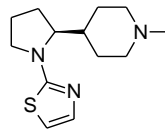
BAK



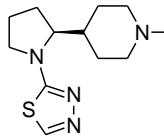
BAL



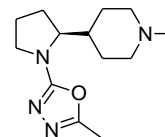
BAM



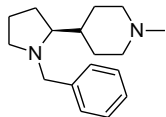
BAN



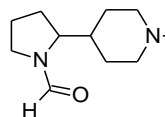
BAO



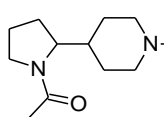
BAP



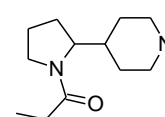
BAQ



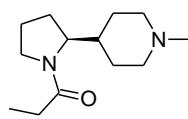
BAR



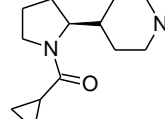
SAS



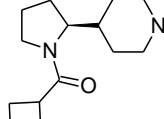
BAT



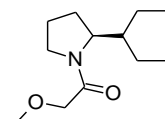
BAU



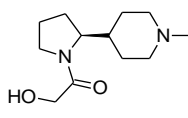
BAV



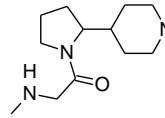
BAW



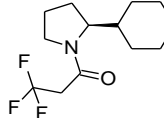
BAX



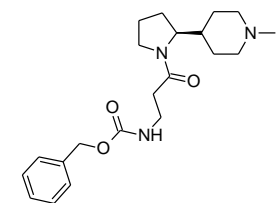
BAY



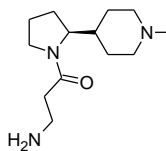
BAZ



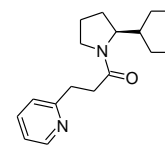
BBA



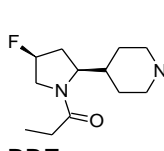
BBB



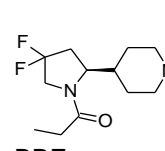
BBC



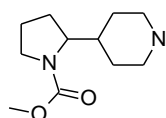
BBD



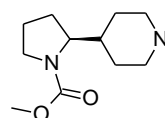
BBE



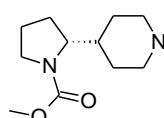
BBF



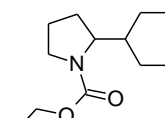
BBG



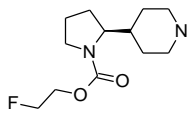
BBH



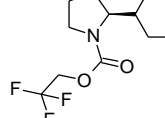
BBI



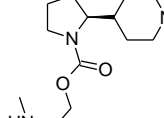
BBJ



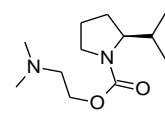
BBK



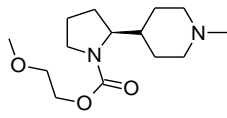
BBL



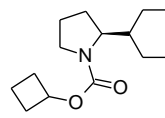
BBM



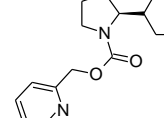
BBN



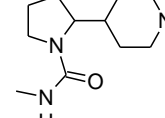
BBO



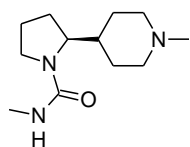
BBP



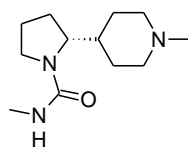
BBQ



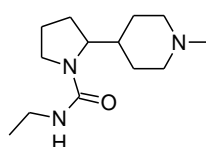
BBR



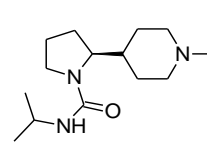
BBS



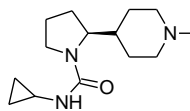
BBT



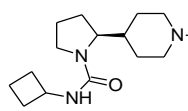
BBU



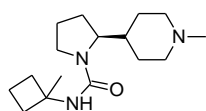
BBV



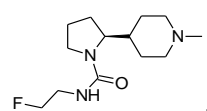
BBW



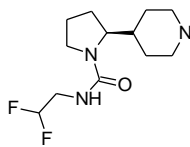
BBX



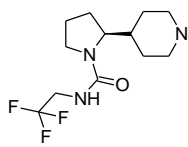
BBY



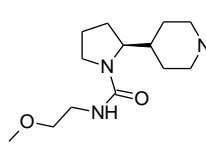
BBZ



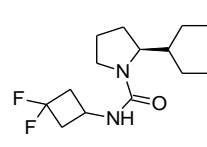
BCA



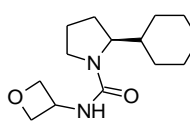
BCB



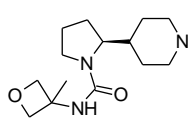
BCD



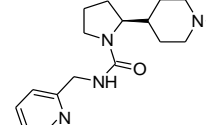
BCE



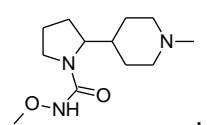
BCF



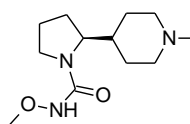
BCG



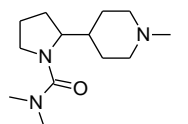
BCH



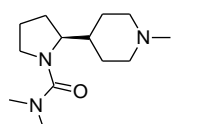
BCI



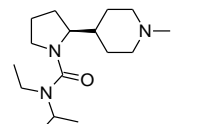
BCJ



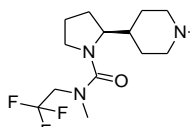
BCK



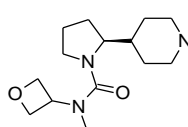
BCL



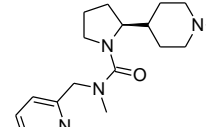
BCM



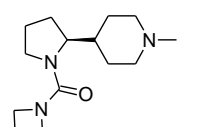
BCN



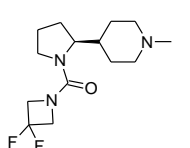
BCO



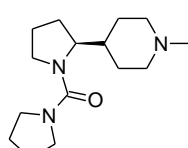
BCP



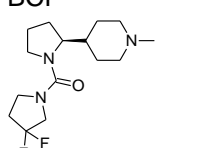
BCQ



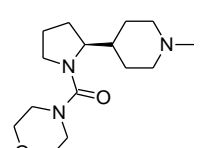
BCR



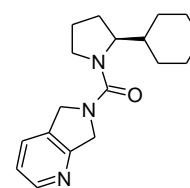
BCS



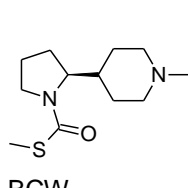
BCT



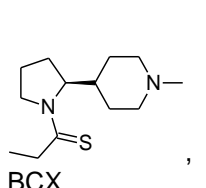
BCU



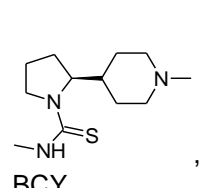
BCV



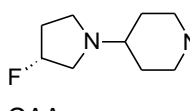
BCW



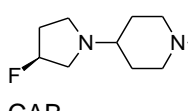
BCX



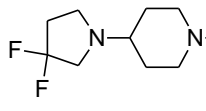
BCY



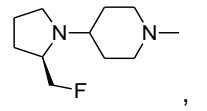
CAA



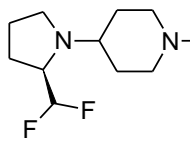
CAB



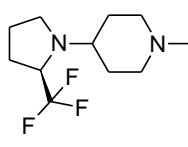
CAC



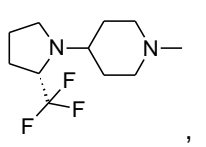
CAD



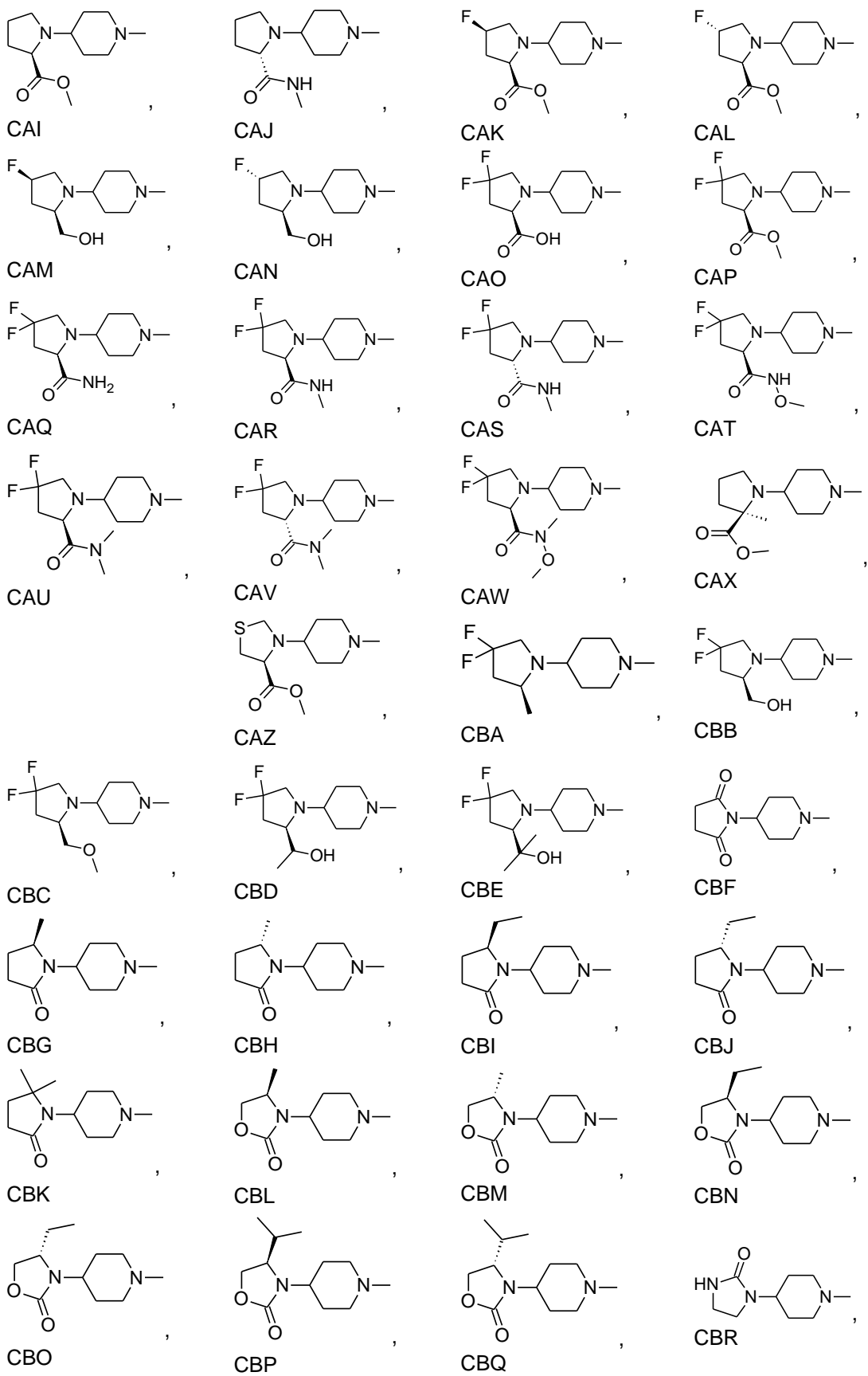
CAE

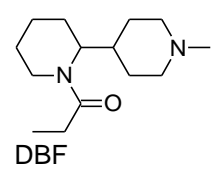
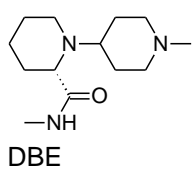
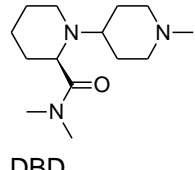
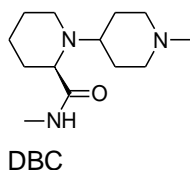
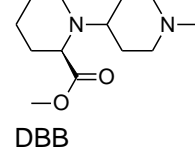
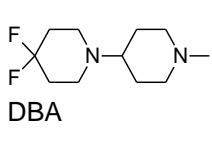
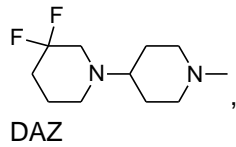
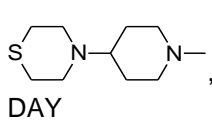
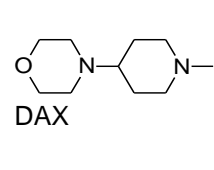
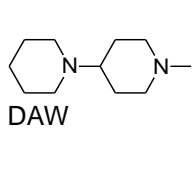
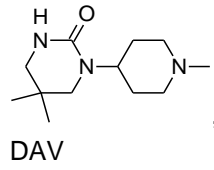
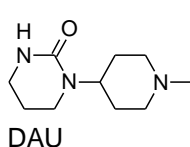
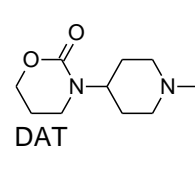
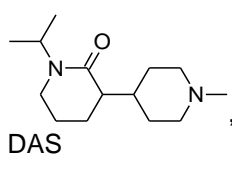
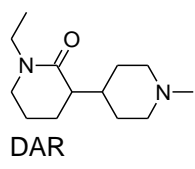
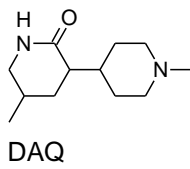
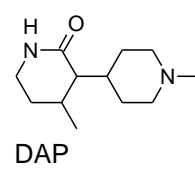
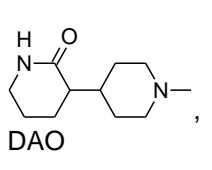
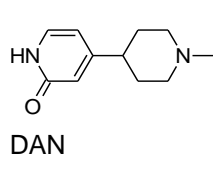
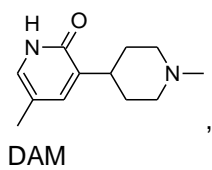
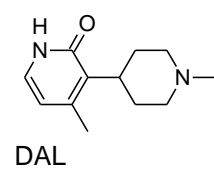
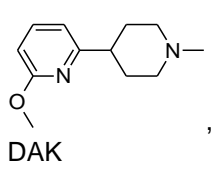
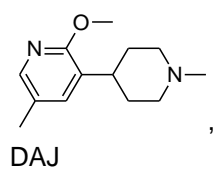
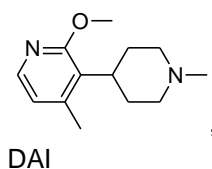
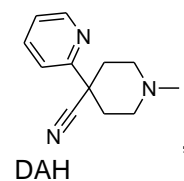
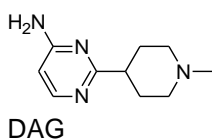
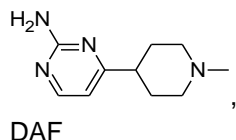
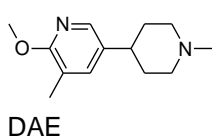
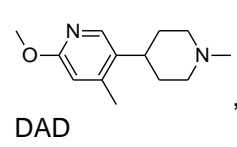
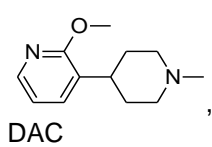
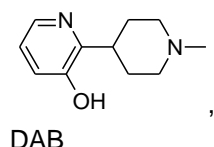
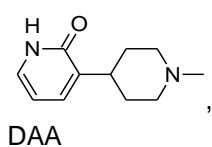
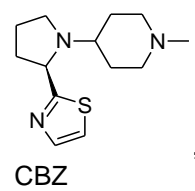
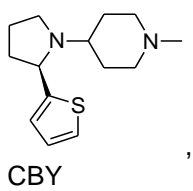
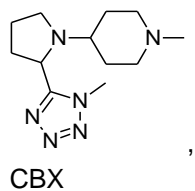
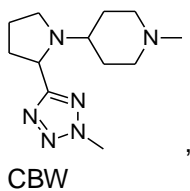
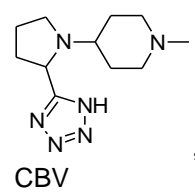
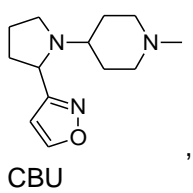
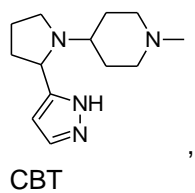
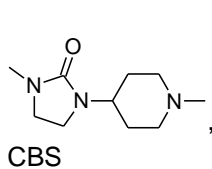


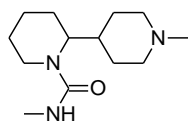
CAF



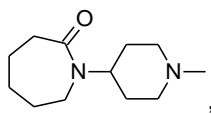
CAG



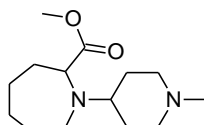




DBG



EAA



EAB.

8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^{10} вибрано з гідрогену, флуору, ціано, гідрокси, OR^{15} , $NR^{15}R^{16}$, COR^{15} , $COOR^{15}$, $CONR^{15}R^{16}$ і C_{1-4} алкільної групи, яка необов'язково заміщена від одного до трьох атомами флуору.
- 5 9. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що R^{10} вибрано з гідрогену, NH_2 , COR^{15} , $COOR^{15}$ і C_{1-4} алкільної групи, яка необов'язково заміщена від одного до трьох атомами флуору, і при цьому R^{15} вибрано з C_{1-4} алкілу.
- 10 10. Сполука за п. 8, яка **відрізняється** тим, що R^{10} вибрано з гідрогену, метилу, етилу, $COOMe$, $COOEt$, $COMe$, $COEt$, CF_3 , $CONHMe$, $CON(Me)_2$, $COCF_3$, CO -циклопропілу, CO -циклобутилу, $CONHEt$, $CONH_2$.
- 11 11. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^3 вибрано з гідрогену, флуору, гідроксилу, метокси і ціано.
12. Сполука за п. 11, яка **відрізняється** тим, що R^3 являє собою гідроген.
13. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^4 вибрано з гідрогену і метилу.
- 15 14. Сполука за п. 1, яка являє собою:
- етил-2-[4-(1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(4-хлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(4-ціано-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(4,5-дихлоро-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- метил-2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-[1-(етоксикарбоніл)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- метил-2-[4-(1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- метил-2-[4-(1,4-диметил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(1,4-диметил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- метил-2-[4-(5-хлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(5-хлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-[1-метил-4-(трифлуорометил)-1H-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- метил-2-[4-(4,5-дихлор-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(4,5-дихлоро-1-метил-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
- етил-2-[4-(1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-[4-(3-аміно-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
метил-2-[4-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1,3-оксазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
метил-2-[4-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1,3-тіазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(5-етил-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;
етил-2-[4-(1,3,4-оксadiaзол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(3-метил-1,2,4-оксadiaзол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;
етил-2-[4-(1,2,4-тіадiazол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1Н-тетразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1Н-пірол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(4-метил-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1Н-1,2,3-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-гідрокси-4-(1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;
етил-2-[4-(1Н-імідазол-2-іл)-4-метоксипіперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;
етил-2-[4-гідрокси-4-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;
етил-2-[4-метокси-4-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;
етил-2-[4-метил-4-(3-метил-1,2,4-оксadiaзол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;
метил-2-[4-(4-метил-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1,2-оксазол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
метил-2-[4-(3-метил-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
метил-2-[4-(1-етил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1-етил-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
метил-2-[4-(1-пропіл-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1-пропіл-1Н-піразол-5-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-[4-(1,3-тіазол-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
етил-2-{4-[1-(2-метоксіетил)-1Н-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;
етил-2-{4-[1-(ціанометил)-1Н-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;
(2-{1[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-ил}-1Н-імідазол-1-іл)оцтова
кислота;
етил-2-(4-{1-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-1Н-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл)-6-
азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
метил-2-[4-(1,4-диметил-1Н-піразол-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-
карбоксилат;

[illegible]

[illegible]

азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[(2,2,2-трифлуоретокси)карбоніл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[(метилсульфаніл)карбоніл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[(2-метоксіетокси)карбоніл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-[(2-(диметиламіно)етокси)карбоніл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(гідроксіацетил)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-трифлуоропропаноїл)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[(піридин-2-ілметил)карбамоїл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[метил(2,2,2-трифлуороетил)карбамоїл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(оксетан-3-ілкарбамоїл)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[метил(оксетан-3-іл)карбамоїл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-пропантіоїлпіролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S,4S)-4-флуоро-1-пропаноїлпіролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-4,4-дифлуоро-1-пропаноїлпіролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-етилпіролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[3-(піридин-2-іл)пропаноїл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[метил(піридин-2-ілметил)карбамоїл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[(піридин-2-ілметокси)карбоніл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-{N-[(бензилокси)карбоніл]-β-аланіл}піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(β-аланіл)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-[(2-(метиламіно)етокси)карбоніл]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(2-флуороетил)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(2,2,2-трифлуороетил)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-трифлуоропропіл)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(2-метоксіетил)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(2-метоксі-2-оксоетил)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-{(2S)-1-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-бензилпіролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-(метилкарбамотіоїл)піролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-{4-[(2S)-1-фенілпіролідин-2-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-

карбоксилат;

метил-2-{4-[(2S)-1-(піридин-2-іл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(2S)-1-(піридин-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[2(2S)-1-(піридин-4-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(2S)-1-(піримідин-2-іл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(2S)-1-(1,3-тіазол-2-іл)піролідин-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[2(2S)-1-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[2(2S)-2-(метилкарбамоїл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат:

1-{1-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]піперидин-4-ил}-4,4-дифлуоро-D-пролін;

етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбоніл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат:

етил-2-{4-[2-(азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат-
метилкарбамоїл)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-

етил-2-{4-[(2R)-2-(диметилкарбамоїл)-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(2R)-2-карбамоїл-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(метоксикарбамоїл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-(4-{(2R)-4,4-дифлуоро-2-[метокси(метил)карбамоїл]піролідін-1-іл}піперидин-1-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат:

етил-2-{4-[(2S)-4,4-дифлуоро-2-(метилкарбамоїл)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат:

етил-2-{4-[(2S)-2-(диметилкарбамоїл)-4,4-дифлуоропіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(2R)-2-(метоксикарбоніл)-2-метилпіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(4S)-4-(метоксикарбоніл)-1,3-тіазолідин-3-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат:

етил-2-{4-[(3R)-3-флуорпіролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат:

етил-2-{4-[(3S)-3-флуорпіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат:

етил-2-[4-(3,3-дифлуоропіролідін-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[2(2S)-2-(трифлуорометил)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат:

етил-2-{4-[(2R)-2-(флуорметил)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(2R)-2-(дифлуорометил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[2(2R)-2-(трифлуорометил)піролідин-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[(2S)-4,4-дифлуоро-2-метилпіролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат:

етил-2-{4-[(2R)-4,4-дифлуоро-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3,4]октан-6-карбоксилат:

етил-2-[4-[(2S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піролідін-2-іл]піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 метил-2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 2-флуороетил-2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(3-гідроксипіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 2-флуороетил 2-[4-(2-метоксипіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(6-метокси-4-метилпіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(6-метокси-5-метилпіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(2-амінопіримідин-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(4-амінопіримідин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-ціано-4-(піридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(2-метокси-4-метилпіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(2-метокси-5-метилпіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(6-метоксипіридин-2-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(4-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(5-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 метил-2-(2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4-метил-2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(5-метил-2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(1-етил-2-оксо-3,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[2-оксо-1-(пропан-2-іл)-3,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(5,5-диметил-2-оксотетрагідропіримідин-1(2H)-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(1,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(морфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[4-(тиоморфолін-4-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(3,3-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-(4,4-дифлуоро-1,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 метил-(2R)-1'-[6-(етоксикарбоніл)-6-азаспіро[3.4]окт-2-іл]-1,4'-біпіперидин-2-карбоксилат;
 етил-2-[(2R)-2-(метилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;
 етил-2-[(2R)-2-(диметилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-[(2S)-2-(метилкарбамоїл)-1,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-(1-пропаноїл-2,4'-біпіперидин-1'-іл)-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-[1-(метилкарбамоїл)-2,4'-біпіперидин-1'-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-[4-(2-оксоазепан-1-іл)піперидин-1-іл]-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

етил-2-{4-[2-(метоксикарбоніл)азепан-1-іл]піперидин-1-іл}-6-азаспіро[3.4]октан-6-карбоксилат;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

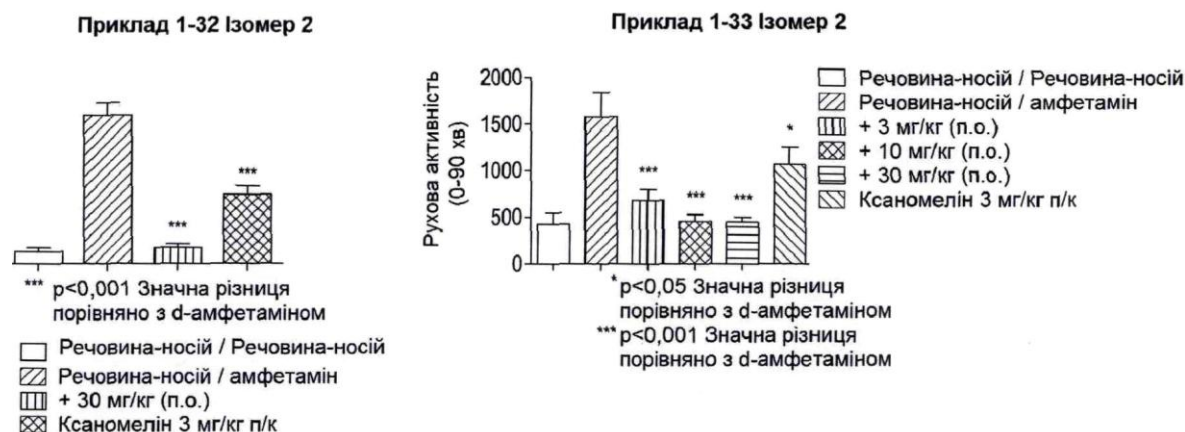
15. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, що має активність агоніста M1 і/або M4 мускаринового рецептора.

16. Фармацевтична композиція, що містить ефективну кількість сполуки за п. 15 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

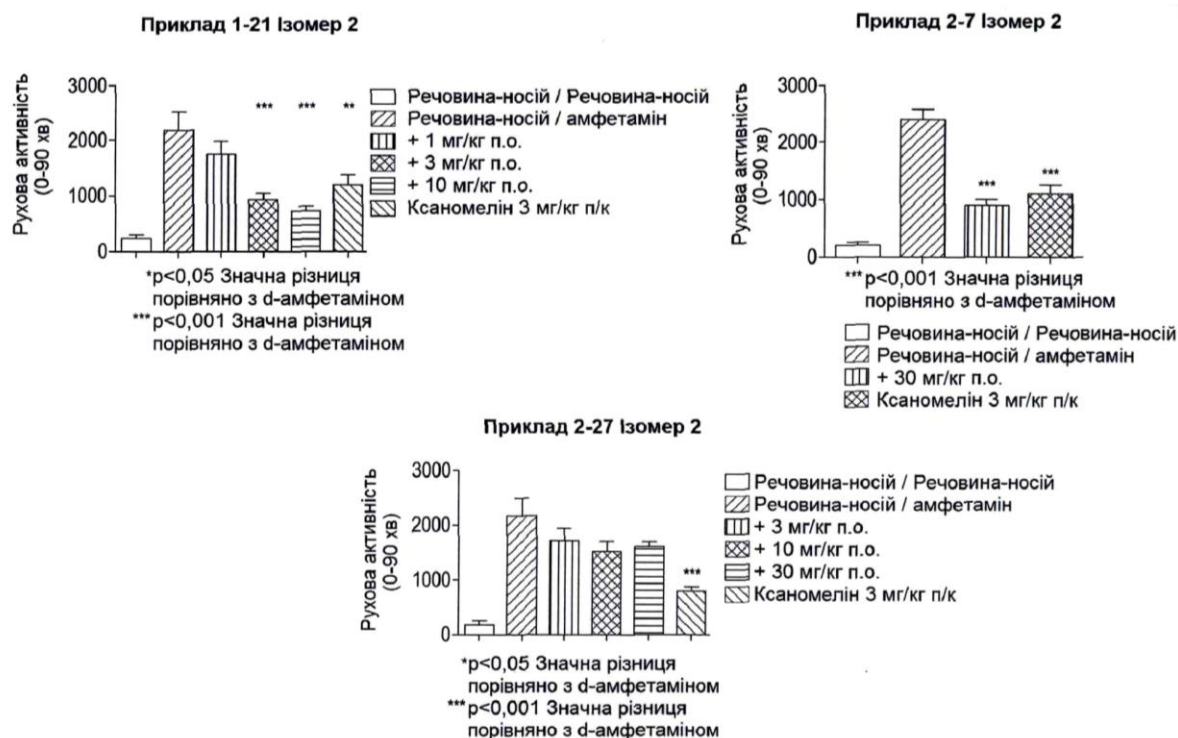
5 17. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для використання при лікуванні когнітивного розладу або психічного розладу або для лікування або зменшення тяжкості гострого, хронічного, невропатичного або запального болю.

18. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що проявляє селективність до рецептора M1 і/або рецепторів M1 і M4 відносно M2 і M3 підтипів рецептора, для використання при лікуванні захворювання Альцгеймера, деменції з тільцями Леві і інших когнітивних розладів, або для лікування або зменшення тяжкості гострого, хронічного, невропатичного або запального болю, або для лікування залежності, або для лікування рухових розладів.

15 19. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що показує селективність до рецептора M4 відносно M1, M2 і M3 підтипів рецептора, для використання в лікуванні шизофренії або інших психічних розладів, або для лікування або зменшення тяжкості гострого, хронічного, невропатичного або запального болю, або для лікування залежності, або для лікування рухових розладів.



ФІГ. 2



ФІГ. 2
(продовження)

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601