(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 047329 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.07.04

(21) Номер заявки
202292906

(22) Дата подачи заявки
2021.04.14

(51) Int. Cl. ***C07D 403/12*** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР Bcl-2

(31) **PCT/CN2020/084992; PCT/CN2020/100472; PCT/CN2020/125580; PCT/CN2021/075831; PCT/CN2021/086189**
(32) **2020.04.15; 2020.07.06; 2020.10.30; 2021.02.07; 2021.04.09**
(33) **CN**
(43) **2022.12.06**
(86) **PCT/CN2021/087225**
(87) **WO 2021/208963 2021.10.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЕЙДЖИН, ЛТД. (KY)

(72) Изобретатель:
Сюэ Хай, Го Юньхан, Ван Чживэй (CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В., Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(56) WO-A1-2019210828
WO-A1-2019210828
WO-A2-2020140005
CN-A-106749233
WO-A2-2020140005

(57) В изобретении раскрыто соединение формулы (I) для ингибирования как Bcl-2 дикого типа, так и мутантного Bcl-2, в частности Bcl-2 G101V и D103Y, и способ применения соединения, раскрытого в данном документе, для лечения заболеваний нарушения регуляции апоптоза.

047329 B1

047329 B1

Область техники изобретения

В данном документе раскрыто соединение формулы (I) для ингибирования как Bcl-2 дикого типа, так и мутантного Bcl-2, а также способ применения соединения, раскрытого в данном документе, для лечения нарушений регуляции апоптоза.

Уровень техники

Семейство генов В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), группа белков, гомологичных белку Bcl-2, кодирует более 20 белков, которые регулируют внутренний путь апоптоза. Белки семейства Bcl-2, состоящие из проапоптотических и антиапоптотических молекул, можно разделить на следующие три подсемейства в соответствии с гомологией последовательностей в пределах четырех доменов BH (BH1, BH2, BH3 и BH4): (1) подсемейство имеет гомологию последовательностей во всех четырех доменах BH, таких как Bcl-2, Bcl-xl и Bcl-w, которые являются антиапоптотическими; (2) подсемейство имеет гомологию последовательностей внутри BH1, BH2 и BH4, например Bax и Bak, которые являются проапоптотическими; (3) подсемейство имеет гомологию последовательностей только в пределах BH3, таких как Bik, Bid и HRK, которые являются проапоптотическими. Домены BH1, BH2 и BH4 необходимы для антиапоптотической активности. Напротив, домен BH3 необходим и сам по себе достаточен для проапоптотической активности.

Подобно зависимости от онкогенов, при которой опухолевые клетки полагаются на один доминантный ген для выживания, опухолевые клетки также могут стать зависимыми от Bcl-2, чтобы выжить. Сверхэкспрессия Bcl-2 часто обнаруживается при остром миелоидном лейкозе (AML), остром лимфолейкозе (ALL), рецидивирующем/рефрактерном хроническом лимфолейкозе (CLL), фолликулярной лимфоме (FL), неходжкинской лимфоме (NHL) и солидных опухолях, таких как рак поджелудочной железы, предстательной железы, молочной железы, а также мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого (Cancer 2001, 92, 1122-1129; Cancer Biol. 2003; 13:115-23; Curr. Cancer Drug Targets 2008, 8, 207-222; Cancers 2011, 3, 1527-1549). Нарушение регуляции апоптотических путей также было связано с патологией других серьезных заболеваний, таких как нейродегенеративные состояния (повышенная регуляция апоптоза), например, болезнь Альцгеймера; и пролиферативные заболевания (пониженная регуляция апоптоза), например, рак, аутоиммунные заболевания и протромботические состояния. Сообщалось о ряде низкомолекулярных миметиков BH3, направленных либо на Bcl-2, либо на Bcl-xl. Некоторые низкомолекулярные ингибиторы Bcl-2 исследовались на различных стадиях разработки лекарств: ингибитор Bcl-2/Bcl-xl ABT-263 (навитоклакс, WO 2009155386) показал многообещающую клиническую активность при лимфоидных злокачественных новообразованиях, таких как хронический лимфолейкоз. Однако его эффективность в этих условиях ограничена гибелью тромбоцитов и сопутствующей тромбоцитопенией, вызванной ингибированием Bcl-xl (Lancet Oncol. 2010, 11, 1149; J. Clin. Oncol. 2011, 29, 909; J. Clin. Oncol. 2012, 30, 488). Было разработано новое поколение селективного ингибитора Bcl-2 венетоклакса (ABT-199/GDC-0199), который продемонстрировал устойчивую активность в отношении этих видов рака, но также сохранил тромбоциты (Journal of Hematology & Oncology 2015, 8, 129; Clinical Advances в Hematology & Oncology 2017, 15, 210). S55746 (также известный как BCL201), APG-101, APG-1252 изучаются на стадии клинических испытаний. В настоящее время венетоклакс (ранее ABT-199) является единственным селективным ингибитором Bcl-2, одобренным FDA для лечения пациентов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфолейкозом (CLL) с делецией 17p.

Несмотря на высокую клиническую активность и благоприятный профиль безопасности, у пациентов со временем может развиться приобретенная резистентность к венетоклаксу при непрерывном лечении. Недавно была идентифицирована новая мутация Gly101Val (G101V) в Bcl2 после того, как пациентов лечили ингибитором Bcl-2 венетоклаксом (ABT-199) в течение 19-42 месяцев (Cancer Discov. 2019, 9, 342-353; Haematologica 104, e434-e437, 2019). Blombery et al. продемонстрировали, что мутация Gly101Val в Bcl-2 придает приобретенную рефрактерность за счет снижения аффинности связывания венетоклакса без нарушения связывания проапоптотических белков с Bcl-2. Новая мутация Gly101 Val в Bcl-2 была идентифицирована при прогрессировании у 7 из 15 пациентов, но не при включении в исследование. Также было предсказано, что мутация Bcl-2 Asp103Tyr (D103Y), наблюдаемая у пациентов с CLL, препятствует связыванию Bcl-2 с венетоклаксом, что приводит к снижению физической формы пациента (Haematologica 104, e434-e437, 2019). Мутация Bcl-2 Phel04lle (F104I) у пациентов с FL (фолликулярной лимфомой), получавших венетоклакс, также связана со значительным снижением связывания с венетоклаксом и является достаточной для придания клеточной резистентности (Br J Haematol, 186(6): e188-e191, 2019).

Кроме того, Bcl-2 дикого типа важен для выживания предшественников нейтрофилов, таким образом, нейтропения была наиболее частым побочным эффектом при терапии ингибитором Bcl-2. У пациентов с CLL, получавших венетоклакс, начало нейтропении обычно наблюдалось во время увеличения дозы, хотя ее частота снижалась по мере увеличения времени терапии. (Clin Cancer Res; 24(18), 2018). Другими словами, чрезмерное ингибирование белка Bcl-2 дикого типа может вызывать целевую токсичность и побочный эффект нейтропении.

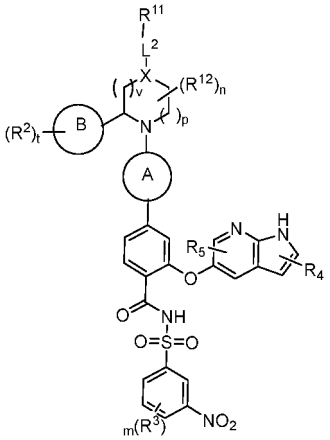
WO 2019210828 раскрывает новый класс ингибиторов Bcl-2. По-прежнему существует острая потребность в новых малых молекулах, которые ингибируют как белки Bcl-2 дикого типа, так и мутации

Bcl-2, обнаруженные у пациентов с прогрессированием после длительного лечения венетоклаксом, такие как мутации G101V и D103Y.

Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что описанные в данном документе соединения проявляют почти равную ингибирующую активность в отношении мутаций Bcl-2 и Bcl-2 дикого типа, включая G101V и D103Y, что позволяет предположить новый тип потенциальных ингибиторов Bcl-2 без проблем устойчивости. Настоящее изобретение также представляет потенциальную возможность новой терапии в эффективной и безопасной дозе для пациентов с клиническим рецидивом с мутациями после лечения венетоклаксом.

В данном документе раскрыто соединение формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер,

где X независимо выбран из N или CH;

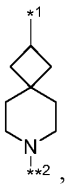
p представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2;

v представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2;

m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 или 3;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2;

t представляет собой целое число, выбранное из 1 или 2;

кольцо A представляет собой  , или , где **2 относится к положению, присоединенному к фенильному фрагменту формулы (I);

кольцо B представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероарил;

L^2 представляет собой прямую связь, $-(CR^aR^b)_q-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -C(O)-, C(O)O-, -OC(O)-, $-NR^a-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-NR^aC(O)O-$, $-NR^aC(O)NR^b-$, $-SO_2NR^a-$, $-NR^aSO_2-$, $-NR^aS(O)_2NR^b-$, $-NR^aS(O)NR^b-$, $-C(O)NR^aSO_2-$, $-C(O)NR^aSO-$, $-C(=NR^a)NR^b-$ или циклоалкил, где q представляет собой число от 1 до 7;

R^{11} представляет собой $-C_{1-3}$алкил, $-C_{3-10}$циклоалкил, арил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 7-10-членный бициклический гетероарил, 3-6-членный моноциклический гетероциклил, 7-14-членный бициклический гетероциклил, каждый из которых независимо необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями R^{11X},

R^{11X} в каждом случае независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$алкил, галоген-C_{1-8}алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, $-C_{3-8}$циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, $-NO_2$, $-OR^{11a}$, $-SO_2R^{11a}$, $-COR^{11a}$, $-CO_2R^{11a}$, $-CONR^{11a}R^{11b}$, $-C(=NR^{11a})NR^{11b}R^{11c}$, $-NR^{11a}R^{11b}$, $-NR^{11a}COR^{11b}$, $-NR^{11a}CONR^{11b}R^{11c}$, $-NR^{11a}CO_2R^{11b}$, $-NR^{1a}SONR^{11b}R^{11c}$, $-NR^{11a}SO_2NR^{11b}R^{11c}$, $-P(=O)R^{11a}R^{11b}$ или $-NR^{11a}SO_2R^{11b}$, где указанный C_{3-8}циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен галогеном, $-C_{1-8}$алкилом, -галоген-C_{1-8}алкилом, $-C_{1-8}$алкоксилом или -галоген-C_{1-8}алкоксилом;

каждый из R^{11a}, R^{11b} и R^{11c} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$алкил, -галоген-C_{1-8}алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, $-C_{3-8}$циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где указанный C_{3-8}циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен галогеном, $-C_{1-8}$алкилом, -галоген-C_{1-8}алкилом, $-C_{1-8}$алкоксилом или -галоген-C_{1-8}алкоксилом;

R^{12} представляет собой водород, галоген, $-C_{1-8}$алкил, галоген-C_{1-8}алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, $-C_{3-8}$циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, $-NO_2$, $-OR^{1a}$, $-SO_2R^{1a}$, $-COR^{1a}$, $-CO_2R^{1a}$, $-CONR^{1a}R^{1b}$, $-C(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}R^{1b}$, $-NR^{1a}COR^{1b}$, $-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$, $-NR^{1a}SONR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}SO_2NR^{1b}R^{1c}$ или $-NR^{1a}SO_2R^{1b}$;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой водород, -C_{1-8}алкил, -галоген-C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, или гетероарил;

R^{1c} представляет собой водород, -C_{1-8}алкил, -галоген-C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

R^2 независимо выбран из галогена, -C_{1-8}алкила, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила или -C_{3-6}циклоалкила; где указанный -C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил или -C_{3-6}циклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, гидрокси, C_{1-6}алкокси или амино, -C_{1-8}алкилом, -C_{2-8}алкенилом, -C_{2-8}алкинилом, C_{3-6}циклоалкилом или C_{3-6}гетероциклилом;

R^3 представляет собой -L^1-CyC,

где L^1 представляет собой прямую связь, -$(CR^aR^b)_{1-4}$-, -O-$(CR^aR^b)_{0-3}$-, -NH-$(CR^aR^b)_{1-3}$ или -NH;

CyC представляет собой циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R^{3a};

R^{3a} независимо выбран из водорода, галогена, циано, оксо, -OR^{3b}, -$NR^{3b}R^{3c}$, -COR^{3b}, -SO_2R^{3b}, -C_{1-8}алкила, -C_{2-8}алкенила, -C_{2-8}алкинила, -циклоалкила или гетероциклила, каждый из указанных -C_{1-8}алкила и гетероциклила необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{3e}, выбранными из водорода, галогена, циано, -OR^{3f}, -C_{1-8}алкила, -циклоалкила или гетероциклила;

причем каждый из R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой водород, -C_{1-8}алкил, -циклоалкил или гетероциклил, указанный -C_{1-8}алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5e}, которые представляют собой водород, -$NR^{3f}R^{3g}$, -циклоалкил или гетероциклил;

каждый из R^{3f} и R^{3g} независимо представляет собой водород или -C_{1-8}алкил;

или два смежных R^3 в фенильном кольце вместе с фенильным кольцом образуют бензокольцо, указанное кольцо необязательно замещено гетероарилом;

R^a и R^b независимо представляют собой водород, -C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; и

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, галоген, циано, -NO_2, -C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил или -C_{2-8}алкинил.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой фенил, фуранил, изоксазолил, пиридинил, пиразолил или пиримидинил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой галоген, -C_{1-6}алкил или -C_{3-4}циклоалкил; причем каждый из указанных -C_{1-6}алкила и -C_{3-4}циклоалкила независимо необязательно замещен водородом, -C_{1-3}алкилом, C_{3-6}циклоалкилом или C_{3-6}гетероциклилом.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой фтор, метил, изопропил, изобутил, циклопропил, циклобутил или морфолинометил.

В некоторых вариантах осуществления n представляет собой 0 и L^2 представляет собой -$(CH_2)_q$- или -O-, где q представляет собой число 1-3, предпочтительно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой -C_{3-10}циклоалкил, арил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 7-10-членный бициклический гетероарил, 3-6-членный моноциклический гетероциклил, 7-14-членный бициклический гетероциклил, каждый из которых независимо необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{11X}, где R^{11X} определен как в формуле (I).

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из атомов кислорода и азота.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} выбран из циклогексила, бицикло[1.1.1]пентанила, тетрагидро-2H-пиран-1-ила, тетрагидро-2H-пиран-2-ила, тетрагидро-2H-пиран-3-ила, тетрагидро-2H-пиран-4-ила, оксазол-2-ила, оксазол-4-илметила или оксазол-5-ила.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} выбран из фенила или 8-10-членного бициклического арила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями R^{11X}.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} выбран из фенила или 8-10-членного бициклического арила, необязательно замещенного 1-2 заместителями R^{11X}.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой хроманил, бензо[b][1,4]диоксинил), 5,6,7,8-тетрагидронафталенил, октагидро-5H-2,5-метаноинденил (предпочтительно октагидро-5H-2,5-метаноинден-5-ил), 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепинил (предпочтительно 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ил), адамантанил (предпочтительно адамантан-1-ил), каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{11X}.

В некоторых вариантах осуществления R^{11X} представляет собой галоген, циано, гидрокси, -C_{1-8}алкил, галоген-C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, C_{1-6}алкоксил, галоген-C_{1-6}алкоксил, C_{3-6}циклоалкил, гетероциклил, C_{3-6}циклоалкоксил, -NH_2, -NH(C_{1-8}алкил), -N(C_{1-8}алкил)$_2$ или гетероциклил-O-.

В некоторых вариантах осуществления R^{11x} представляет собой -OR^{11a}, где R^{11a} представляет собой -C_{1-8}алкил, предпочтительно метил (-CH_3), этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{11x} представляет собой -OR^{11a}, где R^{11a} представляет собой -C_{1-8}алкил, необя-

зательно обогащенный дейтерием, например, $-CD_3$ или $-CD_2CD_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^{11x} представляет собой $-OR^{11a}$, где R^{11a} представляет собой C_{3-6}циклоалкил, предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями R^{11X}, независимо выбранными из

a) циано, фтора, хлора, брома, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, трифторметила, трифторметокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксетан-3-ила, $-NH_2$ или $-NH(CH_3)$; или

b) $-OR^{11a}$, где R^{11a} представляет собой C_{3-6}циклоалкил, предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой фенил, замещенный циано, фтором, хлором, бромом, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, бутилом, трет-бутилом, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, дифторметилом, трифторметилом или трифторметокси.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой фенил, замещенный циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилом.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой циклогексил, 4-метоксилциклогексил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил, оксазол-4-ил, фенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 2,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 4-цианофенил, 4-метилфенил, 4-(трифторметил)фенил, 2-метоксилфенил, 3-метоксилфенил, 4-метоксилфенил, 4-этоксилфенил, 4-метоксилфенил, 4-(трифторметоксил)фенил, 2,4-диметоксилфенил, 2,3-диметоксилфенил, 3,4-диметоксилфенил, 3,5-диметоксилфенил, 3,4,5-триметоксилфенил, хроман-6-ил, хроман-4-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил, или 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил, или 5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил, бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой фуранил, изоксазолил, пиридинил, пиразолил, пиримидинил, хиноксалинил, бензо[b]тиофенил, бензофуранил или 2,3-дигидробензофуран-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{11} представляет собой фуран-2-ил, изоксазол-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 1Н-пиразол-4-ил, пиримидин-2-ил, бензо[b]тиофен-5-ил, бензо[b]тиофен-4-ил, бензофуран-5-ил, бензофуран-4-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил, бензо[b][1,4]оксазин-5-ил, дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-8-ил, или 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{11}-L^2- выбран из фуран-2-илметила, изоксазол-4-илметила, (пиридин-3-ил)метила, (6-метоксипиридин-3-ил)метила, (5-метоксипиридин-2-ил)метила, (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метила, (3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метила, (1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)метила, (5-метоксипиримидин-2-ил)метила, бензо[b]тиофен-5-илметила, бензо[b]тиофен-4-илметила, бензофуран-5-илметила или бензофуран-4-илметила.

В некоторых вариантах осуществления R^{11}-L^2- представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или

1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил, 3-фенилциклобут-1-ил, 3-фенилциклопент-1-ил, 4-фенилциклогекс-1-ил или 3-(4-метоксилфенил)циклопент-1-ил.

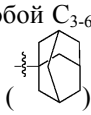
В некоторых вариантах осуществления R^{11}-L^2- представляет собой -3-6-членный моноциклический гетероциклил, выбраны из оксетанила, тетрагидрофуранила или тетрагидро-2Н-пиранила, предпочтительно оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила и тетрагидро-2Н-пиран-4-ила.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой $-SO_2-$ или -CO-, и R^{11} представляет собой $-C_{1-3}$алкил или фенил, каждый из которых необязательно замещен C_{1-3}алкоксилом.

В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления m представляет собой 1, R^3 представляет собой $-L^1$-CyC и L^1 представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(CH_2)_{0-2}$ или $-O(CH_2)_{0-2}$.

В некоторых вариантах осуществления CyC представляет собой C_{3-6}циклоалкил, выбранный из моноциклического C_{3-8}циклоалкила или мостикового циклоалкила (), каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{3a}.

В некоторых вариантах осуществления CyC представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{3a}.

В некоторых вариантах осуществления CyC представляет собой:

a) гетероциклил, выбранный из моноциклических 4-9-членных гетероциклильных групп, содержащих один гетероатом азота, или кислорода, или серы в качестве члена кольца; моноциклических 4-9-членных гетероциклильных групп, содержащих два гетероатома, выбранные из кислорода, серы и азота, в качестве членов кольца,

b) 5-10-членный спирогетероциклил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота,

серы и кислорода в качестве членов кольца, или

c) 5-10-членный мостиковый гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца;

каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R^{3a}.

В некоторых вариантах осуществления CyC представляет собой моноциклические 4-6-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом азота, или кислорода, или серы в качестве членов кольца.

В некоторых вариантах осуществления Cyc выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила и пиперидинила.

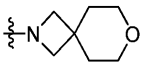
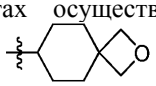
В некоторых вариантах осуществления CyC выбран из оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-4-ила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-2-ила, тетрагидропиран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, азетидин-3-ила, азетидин-2-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-2-ила и пиперидин-3-ила.

В некоторых вариантах осуществления CyC представляет собой моноциклическую 6-членную гетероциклильную группу, содержащую в качестве членов кольца два гетероатома, выбранных из кислорода и азота.

В некоторых вариантах осуществления CyC представляет собой диоксанил, морфолино, морфолинил или пиперазинил.

В некоторых вариантах осуществления CyC представляет собой 1,3-диоксан-2-ил, 1,3-диоксан-4-ил, 1,4-диоксан-2-ил, морфолин-1-ил, морфолин-2-ил или морфолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления CyC представляет собой 4-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моно-спирогетероциклил, содержащий один или два атома азота или кислорода в качестве членов кольца.

В некоторых вариантах осуществления CyC представляет собой  (7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил) или  (2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил).

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} независимо выбран из водорода, галогена, циано, оксо, $-OR^{3b}$, $-NR^{3b}R^{3c}$, $-C(=O)R^{3b}$, $-SO_2R^{3b}$, $-C_{1-6}$алкила, моноциклического C_{3-6}циклоалкила или моноциклической 4-9-членной гетероциклильной группы, содержащей один или два гетероатома, выбранные из гетероатома азота, или кислорода, или серы, в качестве членов кольца, каждое из указанных $-C_{1-6}$алкила и моноциклической 4-9-членной гетероциклильной группы необязательно замещено одним или двумя заместителями R^{3e}.

В некоторых вариантах осуществления циклоалкил, такой как R^{3a}, представляет собой C_{3-6}циклоалкил; более предпочтительно циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклил, такой как R^{3a}, представляет собой 4-6-членные гетероциклильные группы, содержащие один или два гетероатома, выбранные из гетероатома азота, или кислорода, или серы, в качестве членов кольца.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклил, такой как R^{3a}, представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил или морфолинил.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклил, такой как R^{3a}, представляет собой оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил или морфин-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклил, такой как R^{3e}, представляет собой моноциклическую 4-9-членную гетероциклильную группу, содержащую один или два гетероатома, выбранные из гетероатома азота, или кислорода, или серы, в качестве членов кольца.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклил, такой как R^{3e}, представляет собой тетрагидропиран-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, где R^{3b} представляет собой водород и R^{3c} представляет собой гетероциклил.

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, где R^{3b} представляет собой водород и R^{3c} представляет собой тетрагидропиран-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, где каждый из R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$алкил, замещенный циклоалкилом, предпочтительно $-C_{1-6}$алкил, замещенный моноциклическим C_{3-6}циклоалкилом.

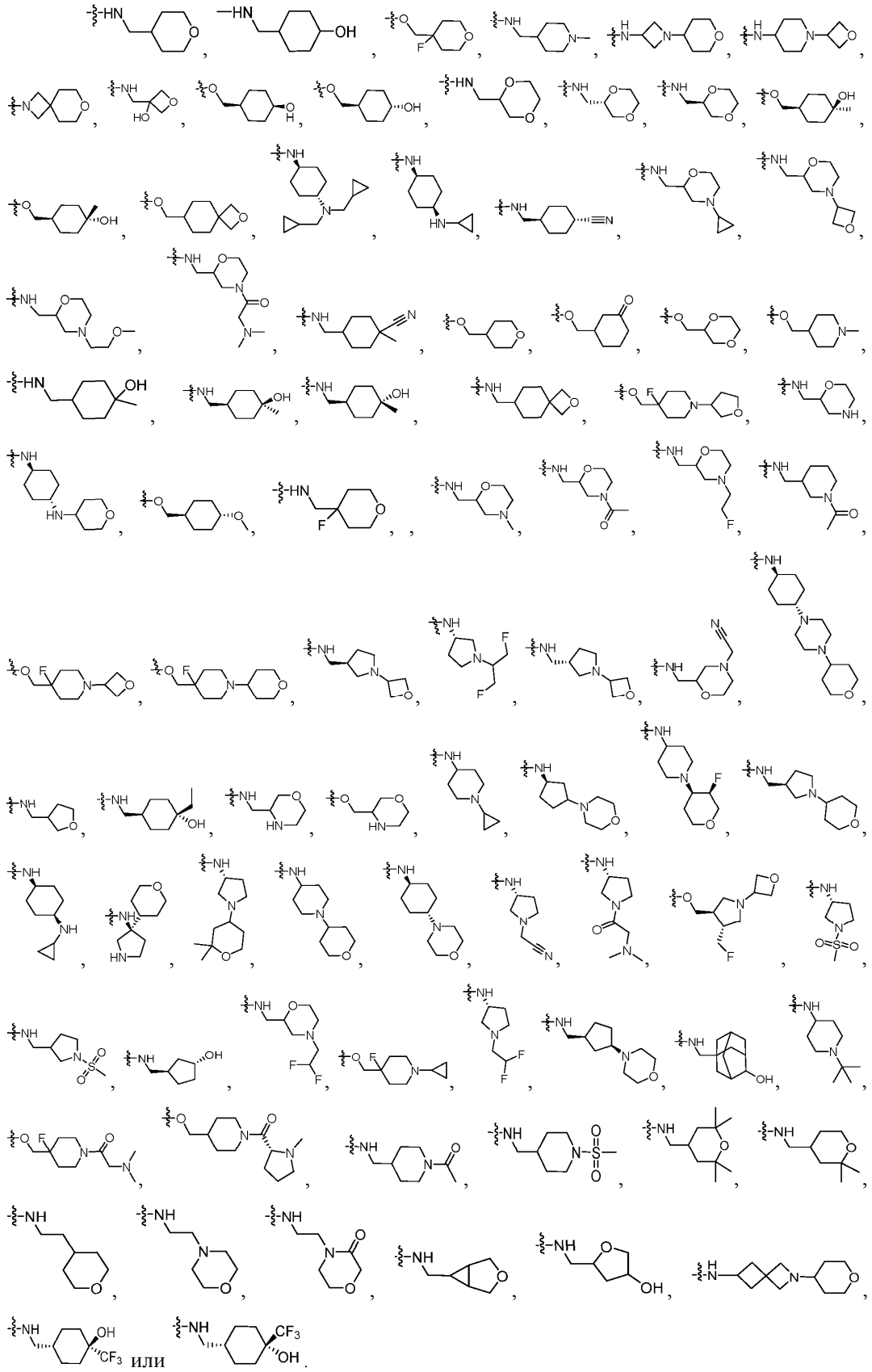
В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-OR^{3b}$ или $-SO_2R^{3b}$, где R^{3b} представляет собой водород или C_{1-8}алкил, предпочтительно метил.

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой $-COR^{3b}$, где R^{3b} представляет собой водород или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный $-NR^{3f}R^{3g}$, где каждый из R^{3f} и R^{3g} независимо представляет собой водород или C_{1-6}алкил, предпочтительно метил.

В некоторых вариантах осуществления два смежных R^3 на фенильном кольце вместе с фенильным

кольцом образуют индазолил, который замещен тетрагидропиранилом.

В некоторых вариантах осуществления m представляет собой 1 и R^3 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген, выбранный из фтора (-F), хлора (-Cl) или брома (-Br), предпочтительно фтора (-F).

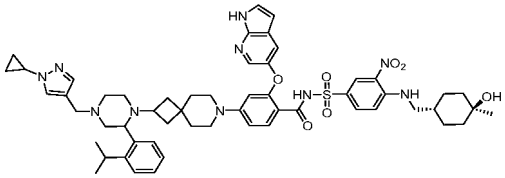
В некоторых вариантах осуществления R^4 находится в положении 3 пирроло[2,3-b]пиридин-5-

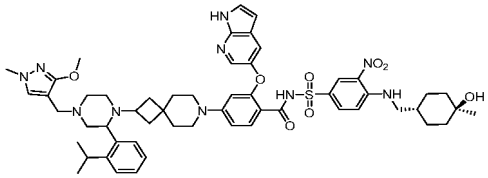
ильного кольца.

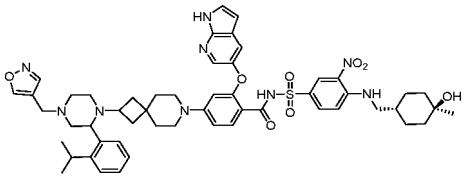
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из иллюстративных соединений.

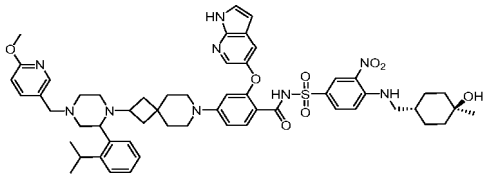
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из

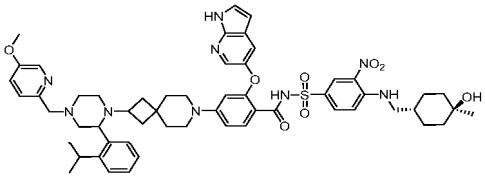
i)

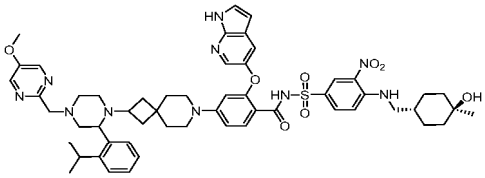


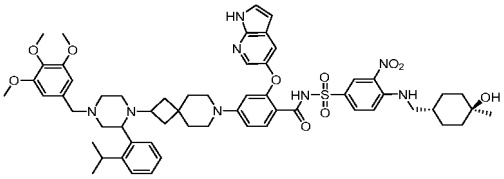


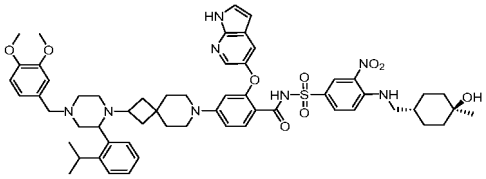


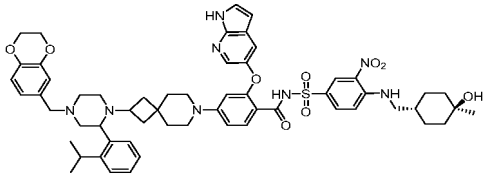


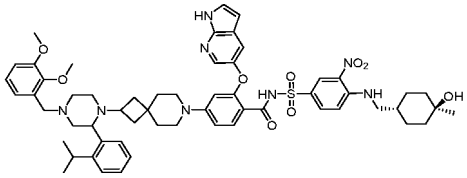


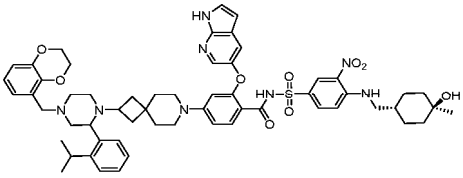


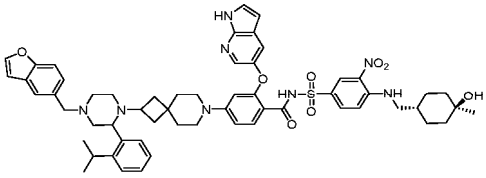


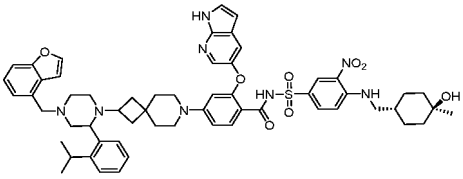


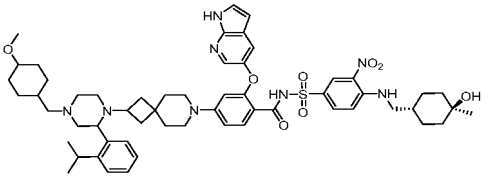


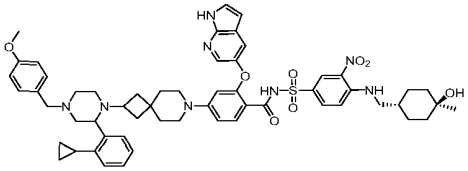
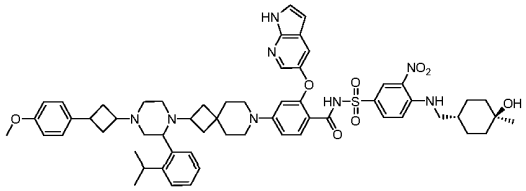
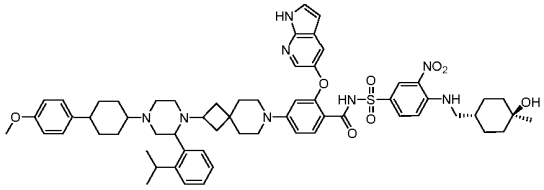
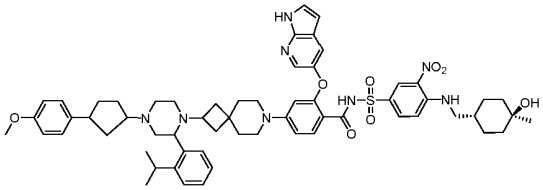
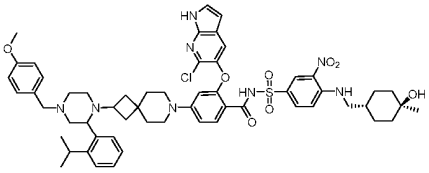
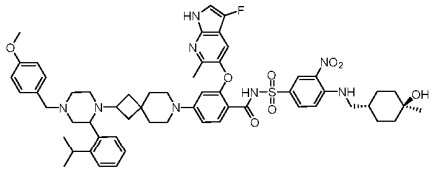
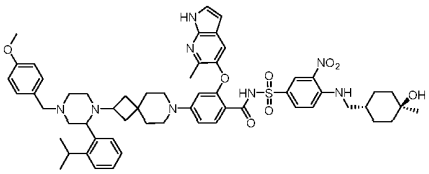
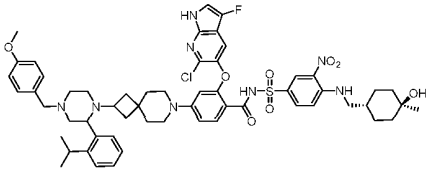
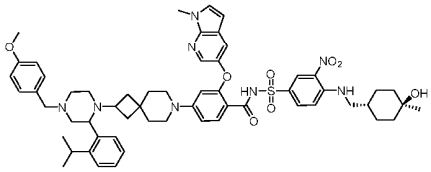
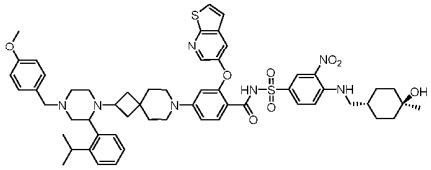






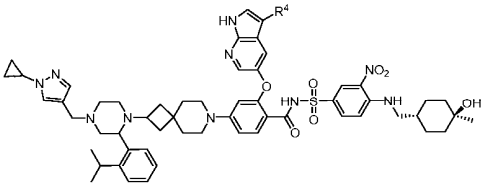
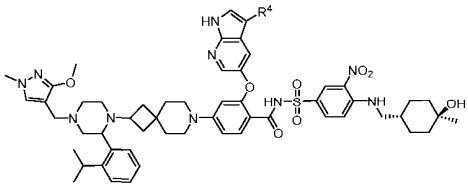
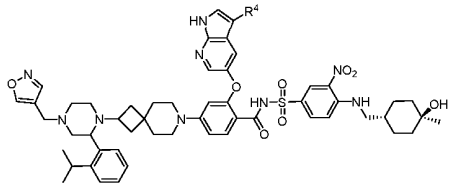
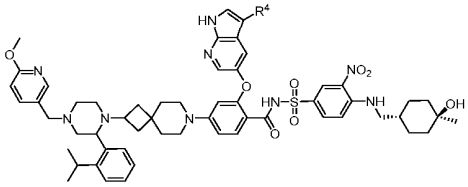
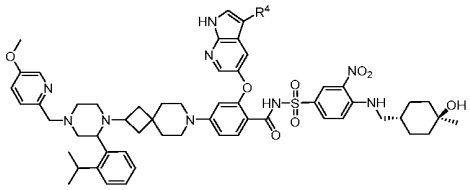
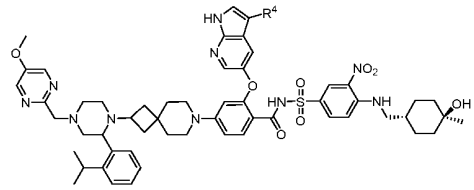


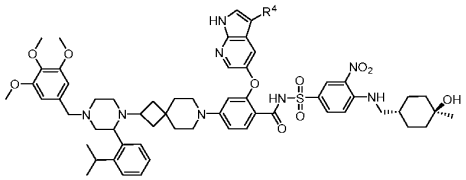


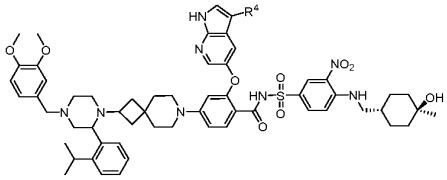











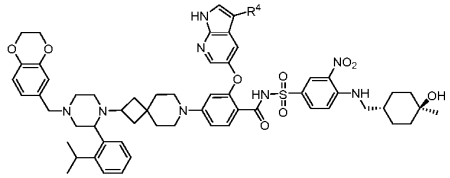
или

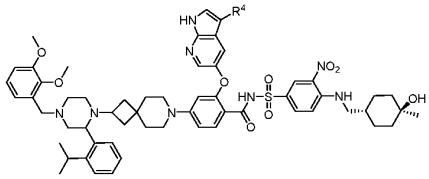
ii)

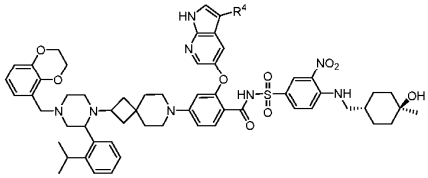







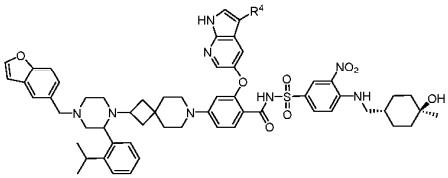


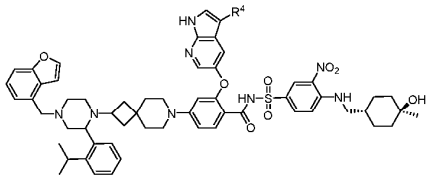


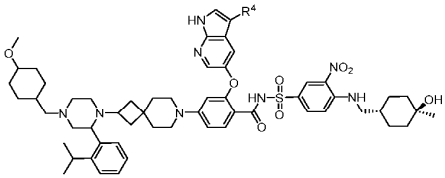


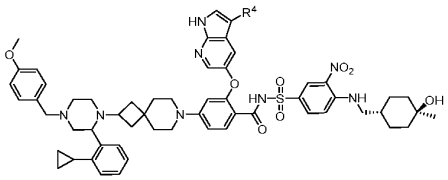


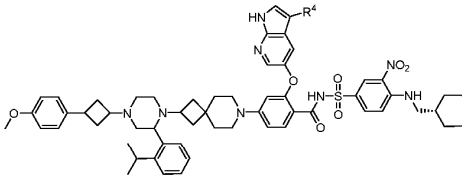


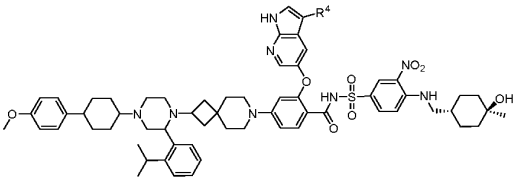


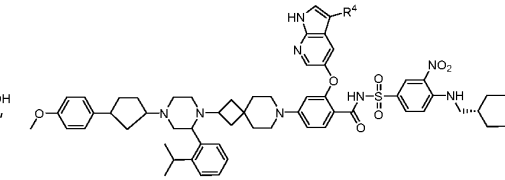


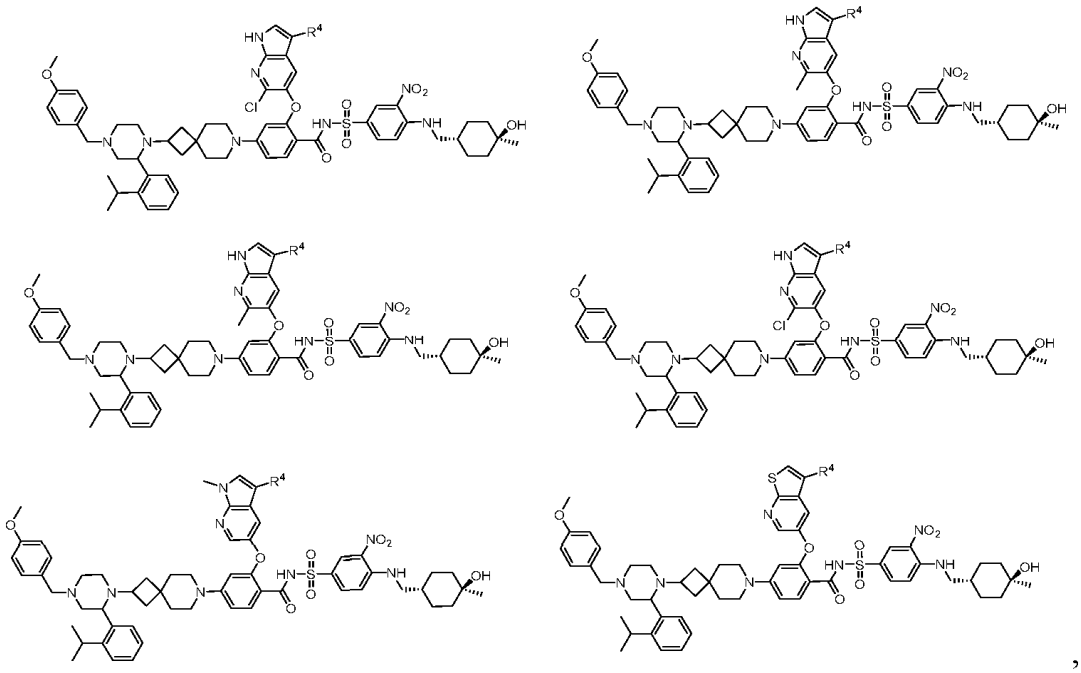








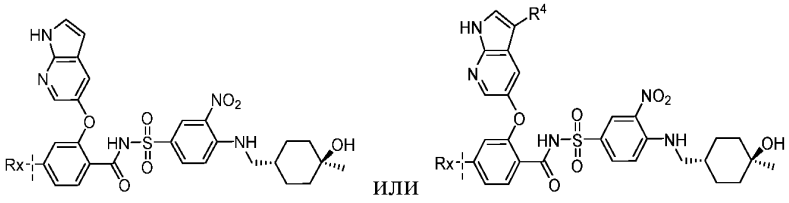




,

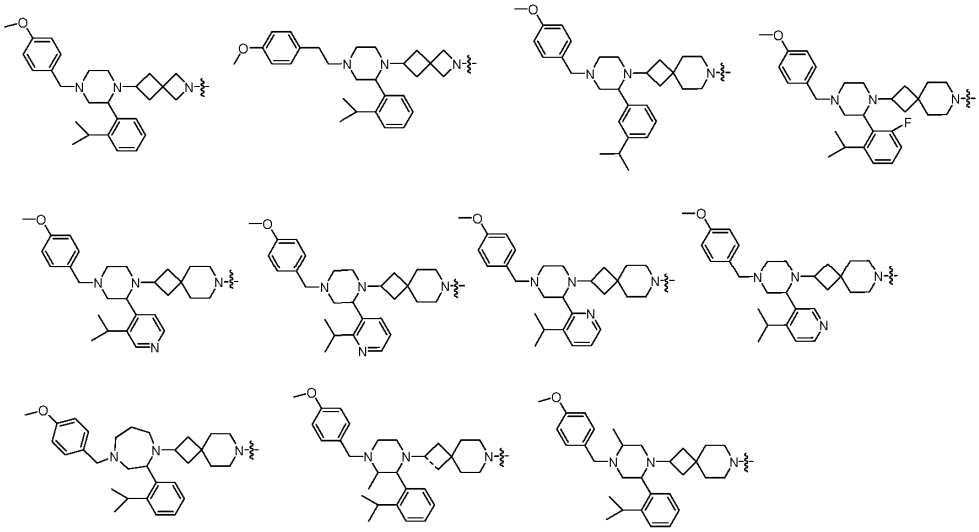
где R^4 представляет собой галоген, выбранный из фтора (-F), хлора (-Cl) или брома (-Br).

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

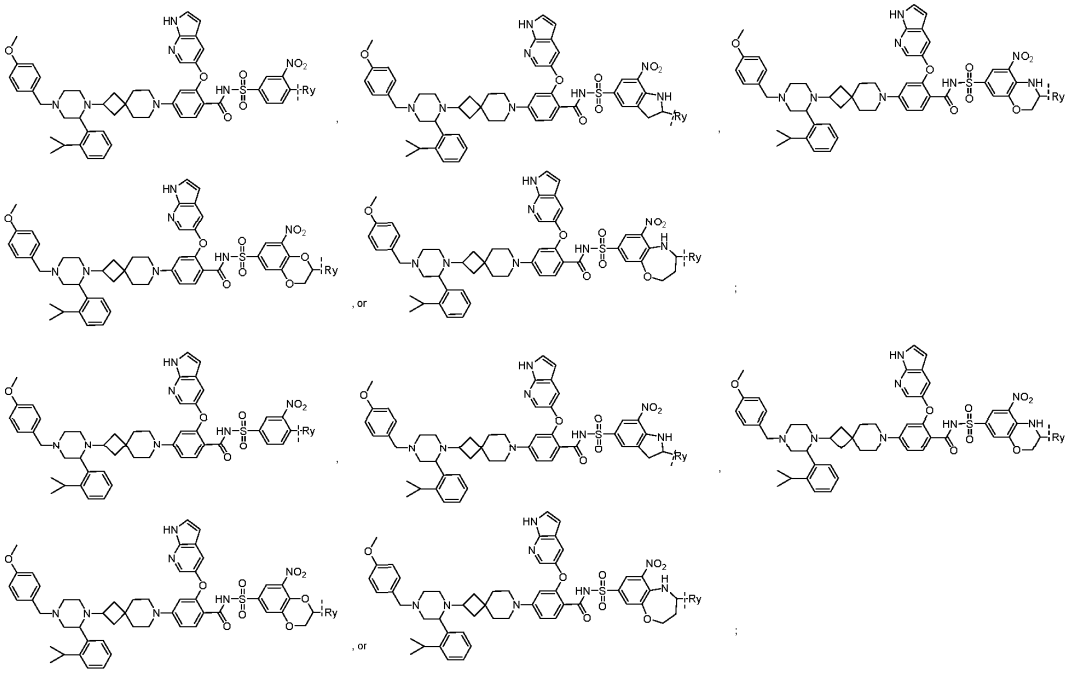


или ,

где R^4 представляет собой галоген, выбранный из фтора (-F), хлора (-Cl) или брома (-Br), и Rx выбран из

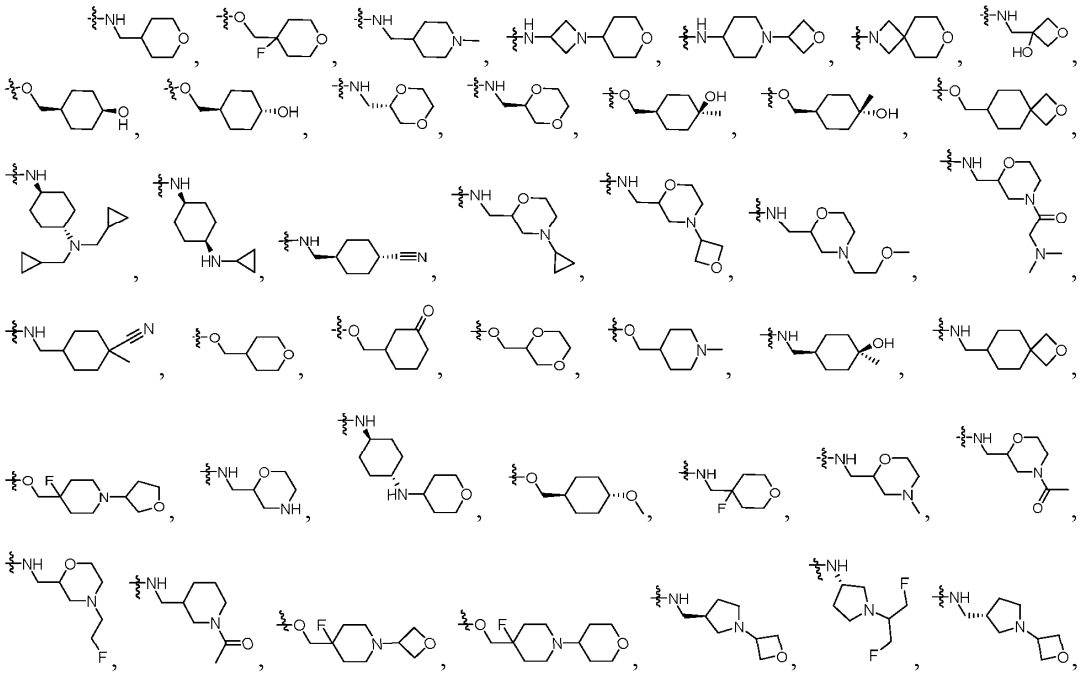


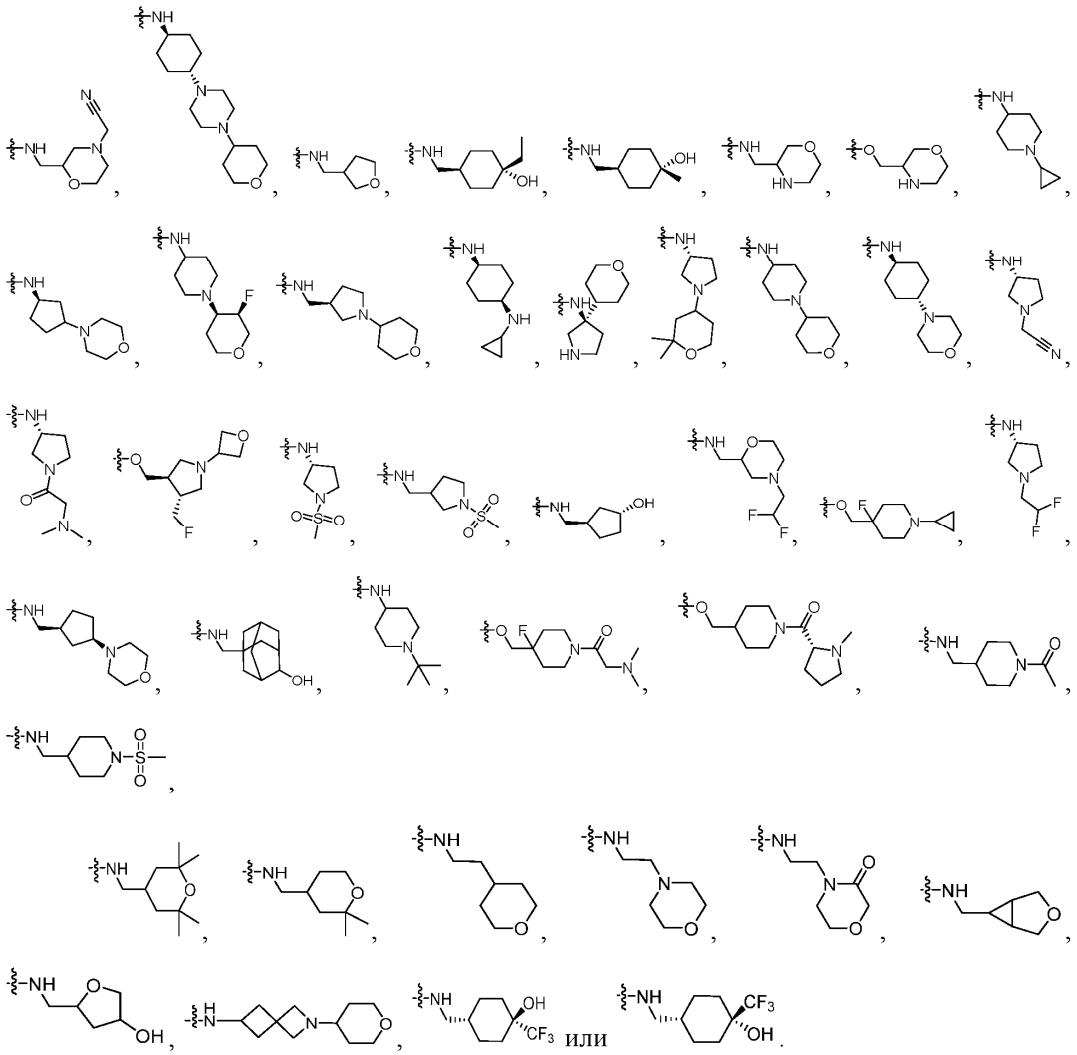
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из



где пиррольное кольцо на пирроло[2,3-b]пиридин-5-ильном кольце необязательно замещено одним заместителем R^4, выбранным из фтора (-F), хлора (-Cl) или брома (-Br).

и Ry выбран из





Соединения, описанные в настоящем документе, имеют дополнительный ароматический или углеродный циклический фрагмент, присоединенный линкером $-L_2-$(особенно $-CH_2-$, -O-) к фенилпиперазиновому или фенилпиперидиновому фрагменту в молекуле. Эта ключевая структурная особенность не только придает сравнимую или немного лучшую ингибирующую активность для белка дикого типа Bcl-2, но также неожиданно проявляет устойчивую активность в отношении мутантов Bcl2, включая G101V и D103Y. Соотношение IC50 Bcl-2 G101V/Bcl-2 дикого типа очень низкое. Эти результаты свидетельствуют о том, что описанные в данном документе соединения представляют собой тип новых потенциальных ингибиторов Bcl-2, не вызывающих проблем с устойчивостью из-за мутаций, таких как G101V и D103Y. С точки зрения побочного действия на нейтропению эти соединения представляют собой возможность новой терапии в эффективной и безопасной дозе для пациентов с клиническим рецидивом мутаций после лечения венетоклаксом.

У человека и мыши соединения по настоящему изобретению демонстрируют длительный период полувыведения in vitro ($T_{1/2}$) и низкий внутренний клиренс (CL_{int}), а метаболическая стабильность соединений по настоящему изобретению в микросомах печени значительно повышается.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению имеют значительно хорошие фармакокинетику, AUC и C_{max} у мышей. И значение CL при внутривенном введении соединений по настоящему изобретению также намного ниже, что согласуется с данными его клиренса in vitro.

В данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или его стереоизомер, и по меньшей мере одно из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В данном документе раскрыт способ лечения заболеваний с нарушением регуляции апоптоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции апоптоза представляет собой нейродегенеративное состояние, пролиферативное заболевание и протромботическое состояние. В других вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции апоптоза связано с мутацией Bcl-2. В других вариантах осуществ-

ления мутация Bcl-2 включает Bcl-2 G101V и/или Bcl-2 D103Y. В еще одном варианте осуществления мутация Bcl-2 представляет собой Bcl-2 G101V или Bcl-2 D103Y.

Подробное описание сущности изобретения

Определения.

Если в данном документе нет специальных определений, все другие технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, как правило, понимаемое человеком с обычными навыками в области техники.

Используемые в данном документе, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа слов включают их соответствующие ссылки во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

Термин "или" используется для обозначения и используется взаимозаменяемо с термином "и/или", если контекст явно не требует иного.

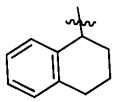
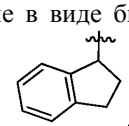
Термин "алкил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, включающих от 1 до 18, например, от 1 до 12, дополнительно, например, от 1 до 10, более того, например, от 1 до 8, или от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода (например, C_{1-6}алкил), включают, но без ограничения, метальные, этильные, 1-пропильные или н-пропильные ("n-Pr"), 2-пропильные или изопропильные ("i-Pr"), 1-бутильные или н-бутильные ("n-Bu"), 2-метил-1-пропильные или изобутильные ("i-Bu"), 1-метилпропильные или втор-бутильные ("s-Bu"), 1,1-диметилэтильные или трет-бутильные ("t-Bu"), 1-пентильные, 2-пентильные, 3-пентильные, 2-метил-2-бутильные, 3-метил-2-бутильные, 3-метил-1-бутильные, 2-метил-1-бутильные, 1-гексильные, 2-гексильные, 3-гексильные, 2-метил-2-пентильные, 3-метил-2-пентильные, 4-метил-2-пентильные, 3-метил-3-пентильные, 2-метил-3-пентильные, 2,3-диметил-2-бутильные и 3,3-диметил-2-бутильные группы. Алкильная группа может необязательно быть обогащена дейтерием, например, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$ и т.п.

Термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), брому (Br) и йоду (I).

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов водорода замещены одним или несколькими атомами галогена, такими как фтор, хлор, бром и йод. Примеры галогеналкила включают галоген-C_{1-8}алкил, галоген-C_{1-6}алкил или галоген-C_{1-4}алкил, но без ограничения $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CCl_2$, CF_3 и т.п.

Термин "алкилокси" или "алкокси" относится к алкильной группе, как определено выше, присоединенной к основному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Примеры алкилокси, например C_{1-6}алкилокси или C_{1-4}алкилокси, включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексокси и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, включая моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы, включая конденсированные, мостиковые или спироциклоалкильные группы.

Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например, от 3 до 10, дополнительно, например, от 3 до 8, дополнительно, например, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4 атомов углерода. Более того, например, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, включающей от 3 до 12, например, от 3 до 10, дополнительно, например, от 3 до 8, от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, 1-циклопент-1-енильную, циклогексильную, циклогептильную, циклооктильную, циклононильную, циклодецильную, циклоундецильную и циклододецильную группы. В частности, примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например C_{3-8}циклоалкила, включают, но не ограничиваются ими, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную и циклооктильную группы. В предпочтительном варианте осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода (сокращенно C_{3-6}циклоалкил), включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, имеющие от 7 до 12 атомов в кольце, расположенных в виде конденсированного бициклического кольца, выбранного из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем или в виде мостикового бициклического кольца, выбранного из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Дополнительные примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, расположенные в виде бициклического кольца, выбранного из кольцевых систем [5,6] и [6,6], таких как  и  , где волнистые линии указывают точки присоединения. Кольцо может быть насыщенным или иметь по меньшей мере одну двойную связь (т.е. частично ненасыщенным), но не полностью сопряженным и не ароматическим, как в данном документе определено ароматическое.

Термин "спироциклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит атомы углерода и образована по меньшей мере двумя кольцами, имеющими общий атом. Термин "7-10-членный спиро-

циклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит от 7 до 10 атомов углерода и образована по меньшей мере двумя кольцами, имеющими общий атом.

Термин "конденсированный циклоалкил" относится к конденсированному кольцу, которое содержит атомы углерода и образовано двумя или более кольцами, имеющими два смежных атома. Термин "4-10-членный конденсированный циклоалкил" относится к конденсированному кольцу, которое содержит от 4 до 10 атомов углерода в кольце и образовано двумя или более кольцами, имеющими два смежных атома.

Примеры включают, но не ограничиваются ими, бицикло[1.1.0]бутил, бицикло[2.1.0]пентил, бицикло[3.1.0]гексил, бицикло[4.1.0]гептил, бицикло[3.3.0]октил, бицикло[4.2.0]октил, декалин, а также бензо-3-8-членный циклоалкил, бензо-C_{4-6}циклоалкенил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, 1Н-инденил, 1,2,3,4-тетралил, 1,4-дигидронафтил и т.д. Предпочтительными вариантами осуществления являются 8-9-членные конденсированные циклилы, которые относятся к циклическим структурам, содержащим от 8 до 9 атомов в кольце в приведенных выше примерах.

Термин "мостиковый циклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит атомы углерода и образована двумя кольцами, имеющими два общих атома, которые не являются смежными друг с другом. Термин "7-10-членный мостиковый циклоалкил" относится к циклической структуре, которая содержит от 7 до 12 атомов углерода и образована двумя кольцами, имеющими два общих атома, которые не являются смежными друг с другом. Примеры включают, но не ограничиваются ими, октагидро-5Н-2,5-метаноинденил (предпочтительно октагидро-5Н-2,5-метаноинден-5-ил) или адамантанил (предпочтительно адамантан-1-ил).

Термин "арил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе, выбранной из:

a) 5- и 6-членных карбоциклических ароматических колец, например, фенила;

b) бициклических кольцевых систем, таких как 7-12-членные бициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, нафтил и инданил; и

c) трициклических кольцевых систем, такие как 10-15-членные трициклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, например, флуоренил.

Термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" используются взаимозаменяемо в данном описании. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое углеводородное кольцо имеет от 5 до 10 образующих кольцо атомов углерода (т.е. C_{5-10}арил). Примеры моноциклического или бициклического ароматического углеводородного кольца включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафт-1-ил, нафт-2-ил, антраценил, фенантренил и т.п. В некоторых вариантах осуществления ароматическое углеводородное кольцо представляет собой нафталиновое кольцо (нафт-1-ил или нафт-2-ил) или фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления ароматическое углеводородное кольцо представляет собой фенильное кольцо.

Термин "гетероарил" относится к группе, выбранной из:

a) 5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4 или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3, в некоторых вариантах осуществления от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O), при этом остальные кольцевые атомы представляют собой углерод;

b) 8-12-членных бициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3, или, в других вариантах осуществления 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце; и

c) 11-14-членных трициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или, в некоторых вариантах осуществления, от 1 до 3, или, в других вариантах осуществления 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, при этом остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

Когда общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более чем 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более чем 1. В случае если гетероарильная группа содержит более одного гетератомного члена кольца, то гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов. Термин "С-связанный гетероарил", как он используется в данном документе, означает, что гетероарильная группа соединена с основной молекулой связью от С-атома гетероарильного кольца.

Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" используются взаимозаменяемо в данном описании. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое

ароматическое гетероциклическое кольцо имеет 5, 6, 7, 8, 9 или 10 членов, образующих кольцо, с 1, 2, 3 или 4 гетероатомными членами кольца, независимо выбранными из азота (N), сера (S) и кислорода (O), а остальные члены кольца представляют собой атом углерода. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, которое является моноциклическим и имеет 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, которое является бициклическим и имеет 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Примеры гетероарильной группы или моноциклического или бициклического ароматического гетероциклического кольца включают, но не ограничиваются ими, (как пронумеровано от положения связи, которому присвоен приоритет 1) пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил, или 4-пиридил), циннолинил, пиразинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (такой как 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил), тетразолил, тиенил (такой как тиен-2-ил, тиен-3-ил), триазинил, бензотиенил, фурил или фуранил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, оксадиазолил (такой как 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), фталазинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, триазолил (такой как 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или 1,3,4-триазолил), хинолинил, изохинолинил, пиразолил, пирролопиридинил (такой как 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (такой как 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил), бензофуранил, бензоксазолил (такой как бензо[d]оксазол-6-ил), птеридинил, пуринил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тиа-2,3-диазолил, 1-тиа-2,4-диазолил, 1-тиа-2,5-диазолил, 1-тиа-3,4-диазолил, фуразанил (такой как фуразан-2-ил, фуразан-3-ил), бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуропиридинил, бензотиазолил (такой как бензо[d]тиазол-6-ил), индазолил (такой как 1H-индазол-5-ил) и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин.

"Гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклический" являются взаимозаменяемыми и относятся к неароматической гетероциклильной группе, содержащей один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO_2 в качестве членов кольца, причем остальные члены кольца представляют собой атом углерод, включая моноциклическое, конденсированное, мостиковое и спирокольцо, т.е. содержащие моноциклический гетероциклил, мостиковый гетероциклил, спирогетероциклил и конденсированные гетероциклические группы.

Термин "моноциклический гетероциклил" относится к моноциклическим группам, в которых по меньшей мере один член кольца представляет собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из NH, O, S, SO или SO_2. Гетероцикл может быть насыщенным или частично насыщенным.

Примеры моноциклических 4-9-членных гетероциклильных групп включают, но не ограничиваются ими (как пронумерованы от положения связи, которому присвоен приоритет 1) пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2,5-пиперазинил, пиранил, морфолинил, морфолино, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, оксиранил, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азокан-1-ил, азокан-2-ил, азокан-3-ил, азокан-4-ил, азокан-5-ил, тииранил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, оксетанил, тиетанил, 1,2-дитиетанил, 1,3-дитиетанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, оксепанил, тиепанил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-диазепанил, 1,4-дитианил, 1,4-азатианил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, дигидротиенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил или 1,1-диоксо-тиоморфолинил.

Термин "спирогетероциклил" или "гетероспироциклил" относится к 5-20-членному полициклическому гетероциклилу с кольцами, связанными через один общий атом углерода (называемый спироатомом), содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO_2 в качестве членов кольца, а остальные члены кольца представляют собой атом углерода. Одно или несколько колец спирогетероциклильной группы могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно спирогетероциклил имеет от 6 до 14 членов и более предпочтительно от 7 до 10 членов. В соответствии с числом общих спироатомов спирогетероциклил подразделяется на моноспирогетероциклил, диспирогетероциклил или полиспирогетероциклил и предпочтительно относится к моноспирогетероциклилу или диспирогетероциклилу, и более предпочтительно 4-членный/4-членный, 3-членный/5-

членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспирогетероциклил. Иллюстративные примеры спирогетероциклилов включают, но не ограничиваются ими, следующие группы: 2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пирролидин] (например, 2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пирролидин]-1'-ил), 1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пирролидин] (например, 1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пирролидин]-1'-ил), азаспиро[2.4]гептан (например, 5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил), азаспиро[3.4]октан (например, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан (например, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), азаспиро[3.4]октан (например, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), азаспиро[3.4]октан (например, 6-азаспиро[3.4]октан-6-ил), 7-азаспиро[3.5]нонан (например, 7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил), 2-азаспиро[3.5]нонан (например, 2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил), 1,7-диоксаспиро[4.5]декан, 2-окса-7-аза-спиро[4.4]нонан (например, 2-окса-7-аза-спиро[4.4]нон-7-ил), 7-окса-спиро[3.5]нонил и 5-окса-спиро[2.4]гептил.

Термин "конденсированная гетероциклическая группа" относится к 5-20-членной полициклической гетероциклильной группе, в которой каждое кольцо в системе имеет общую соседнюю пару атомов (атомы углерода и углерода или атомы углерода и азота) с другим кольцом, включающим один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO_2, в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой атом углерода. Одно или несколько колец конденсированной гетероциклической группы могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно конденсированный гетероциклил имеет от 6 до 14 членов и более предпочтительно от 7 до 10 членов. В соответствии с количеством членов кольца конденсированный гетероциклил подразделяется на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероциклил, предпочтительно относится к бициклическому или трициклическому конденсированному гетероциклилу и, более предпочтительно, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероциклил. Типичные примеры конденсированных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, следующие группы октагидроциклопента[c]пиррол (например, октагидроциклопента[c]пиррол-2-ил), октагидропирроло[3,4-c]пирролил, октагидроизоиндолил, изоиндолинил (например, изоиндолин-2-ил), октагидробензо[b][1,4]диоксин, дигидробензофуранил, бензо[d][1,3]диоксолил или 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепинил (предпочтительно 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ил).

Термин "мостиковый гетероциклил" относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической алкильной группе, в которой каждые два кольца в системе имеют два общих несвязанных атома, содержащих один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из гетероатомов NH, O, S, SO или SO_2 в качестве членов кольца, а остальные члены кольца представляют собой атом углерода. Одно или несколько колец мостиковой гетероциклильной группы могут содержать одну или несколько двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно мостиковый гетероциклил имеет от 6 до 14 членов и более предпочтительно от 7 до 10 членов. В зависимости от количества членов кольца мостиковый гетероцикл подразделяется на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый гетероциклил и предпочтительно относится к бициклическому, трициклическому или тетрациклическому мостиковому гетероциклилу и, более предпочтительно, к бициклическому или трициклическому мостиковому гетероциклилу. Иллюстративные примеры мостиковых гетероциклилов включают, но не ограничиваются ими, следующие группы: 2-азабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[3.1.0]гексил, 2-азабицикло[2.2.2]октил и 2-азабицикло[3.3.2]децил.

Гетероциклильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцевая структура вместе связана с исходной гетероциклической группой.

Используемый термин "гетероциклил-O-" относится к гетероциклилу, как определено выше, присоединенному к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Используемый термин "C-связанный гетероциклил" относится к гетероциклильной группе, которая связана с другой частью молекулы прямой связью от атома углерода гетероциклильного кольца.

Используемый термин "N-связанный гетероциклил" относится к гетероциклильной группе, которая соединена с другой частью молекулы прямой связью от атома азота гетероциклильного кольца.

Соединения, раскрытые в настоящем описании, могут содержать центр асимметрии и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. "Энантиомеры" относятся к двум стереоизомерам соединения, которые не являются наложенными друг на друга зеркальными отражениями. Если описанные в данном документе соединения обладают двумя или более центрами асимметрии, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Подразумевается, что все такие возможные стереоизомеры, как практически чистые разделенные энантиомеры, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров. Подразумевается, что все стереоизомеры соединений, раскрытых в настоящем описании, и/или их фармацевтически приемлемые соли включены. Если конкретно не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. Всякий раз, когда изомерный состав не указан, включаются все возможные изомеры.

Термин "практически чистый", используемый в данном документе, означает, что целевой стерео-

изомер содержит не более 35%, например, не более 30%, дополнительно, например, не более 25%, еще больше, например, не более 20%, по массе любого другого стереоизомера(ов). В некоторых вариантах осуществления термин "практически чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 10%, например, не более 5%, например, не более 1% по массе любого другого стереоизомера(ов).

Если раскрытые в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, подразумевается, что такие двойные связи включают как геометрические изомеры E, так и Z.

Если раскрытые в данном документе соединения содержат дизамещенную циклогексильную или циклобутильную группу, заместители, обнаруженные в циклогексильном или циклобутильном кольце, могут принимать цис- и транс-образования. Цис-образование означает, что оба заместителя находятся на верхней стороне двух заместителей на атоме углерода, в то время как транс означает, что они находятся на противоположных сторонах.

Может оказаться выгодным отделить продукты реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Желаемый продукт каждой стадии или серии стадий отделяют и/или очищают (далее в тексте разделяют) до желаемой степени гомогенности методами, общепринятыми в данной области техники. Обычно такие разделения включают многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое количество методов, включая, например, обращенную фазу и нормальную фазу; исключение размера; ионный обмен; методы и аппаратура жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; аналитическая маломасштабная; хроматография с искусственным движущимся слоем ("SMB") и препаративная тонкослойная или толстослойная хроматография, а также методы мелкомасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области техники применит методики, с наибольшей вероятностью обеспечивающие желаемое разделение.

"Диастереомеры" относятся к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, но которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Смеси диастереомеров можно разделить на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например, гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также можно разделить с помощью хиральной колонки ВЭЖХ.

Отдельный стереоизомер, например, по существу чистый энантиомер, может быть получен разделением рацемической смеси с использованием такого метода, как образование диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по изобретению можно разделить и выделить любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими методами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватизирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры, и (3) разделение практически чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. См.: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

"Фармацевтически приемлемые соли" относятся к тем солям, которые, согласно обоснованному врачебному решению, пригодны для использования в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена in situ во время окончательного выделения и очистки раскрытых в данном документе соединений или отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой или путем взаимодействия кислотной группы с подходящим основанием.

Кроме того, если раскрытое в данном документе соединение получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, такая как фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно использовать без ненужных экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Как определено в данном документе, "его фармацевтически приемлемая соль" включает соли по меньшей мере одного соединения формулы (I) и соли стереоизомеров соединения формулы (I), такие как соли энантиомеров и/или соли диастереомеров.

Термины "введение", "вводимый", "получающий" и "обработка" в данном документе применитель-

но к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости означают контакт экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического агента или композиции к животному, человеку, субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости. Обработка клетки включает контакт реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, где жидкость находится в контакте с клеткой. Термин "введение" и "обработка" также означает обработку in vitro и ex vivo, например, клетки реагентом, диагностическим средством, связывающим соединением или другой клеткой. Термин "субъект" в данном документе включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку, кролика) и наиболее предпочтительно человека.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, такого как соединение, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или расстройства, достаточно, чтобы повлиять на такое лечение заболевания, расстройства или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или веса субъекта, подлежащего лечению. Соответствующее количество в любом конкретном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или может быть определено обычными экспериментами. В некоторых вариантах осуществления "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество по меньшей мере одного соединения и/или по меньшей мере одного его стереоизомера и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данном документе, эффективное для "лечения", как определено выше, заболевания или расстройства у субъекта. В случае комбинированной терапии "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству комбинированных объектов для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

Фармацевтическую композицию, содержащую раскрытое в данном документе соединение, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, перорально, путем ингаляции, ректально, парентерально или местно. Для перорального введения фармацевтическая композиция может представлять собой обычный твердый состав, такой как таблетки, порошок, гранулы, капсулы и т.п., жидкий состав, такой как водная или масляная суспензия, или другой жидкий состав, такой как сироп, раствор, суспензия и т.п.; для парентерального введения фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок и т.п. Предпочтительно состав фармацевтической композиции выбран из таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, суппозитория, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция может быть однократным введением с точной дозировкой. Кроме того, фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительные активные ингредиенты.

Все составы фармацевтической композиции, раскрытые в данном документе, могут быть получены обычными способами в области фармацевтики. Например, активный ингредиент можно смешать с одним или несколькими вспомогательными средствами, чтобы затем получить желаемый состав. "Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к обычным фармацевтическим носителям, подходящим для желаемой фармацевтической композиции, например: разбавитель, носитель, такой как вода, различные органические растворители и т.д., наполнитель, такой как крахмал, сахароза и т.д., связующее, такое как производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (ПВП); смачивающий агент, такой как глицерин; разрыхлитель, такой как агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия; усилитель абсорбции, такой как соединение четвертичного аммония; поверхностно-активное вещество, такое как гексадеканол; абсорбирующий носитель, такой как каолин и мыльная глина; смазывающее вещество, такое как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как децентрализующий агент, стабилизатор, загуститель, комплексообразующий агент, буферный агент, усилитель проницаемости, полимер, ароматические вещества, подсластитель и краситель.

Термин "заболевание" относится к любому заболеванию, дискомфорту, болезни, симптомам или показаниям и может быть взаимозаменяем с термином "расстройство" или "состояние".

Во всем этом описании и последующей формуле изобретения, если контекст не требует иного, термин "содержать" и варианты, такие как "содержит" и "содержащий", предназначены для указания наличия признаков после этого, но не исключают наличие или добавление одного или нескольких других признаков. При использовании в данном документе термин "содержащий" может быть заменен термином "вмещающий", "включающий" или иногда "имеющий".

В этом описании и последующей формуле изобретения термин "C_{n-m}" указывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m представляют собой целые числа и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-8}, C_{1-6} и т.п. Если в этом документе специально не указано иное, все другие технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно понятное специалистам в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано, но не ограничивается, следующими примерами, иллюстрирующими изобретение.

В следующих примерах используются приведенные ниже сокращения:

AcOH или HOAc: уксусная кислота;

водн.: водный;

BINAP: (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил);

BH_3: боран;

Солевой раствор: насыщенный водный раствор хлорида натрия;

Boc_2O: ди(трет-бутил)карбонат;

BSA: бычий сывороточный альбумин;

DAST: диэтиламиносеры трифторид;

DBN: 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен;

DBU: 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен;

DCE: 1,2-дихлорэтан;

ДХМ: дихлорметан;

DMAP: 4-диметиламинопиридин;

CH_3MgBr: метилмагния бромид;

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин;

DMF: N,N-диметилформамид;

DMAC: диметилацетамид;

ДМСО: диметилсульфоксид;

EA: этилацетат;

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид;

ЭДТА: этилендиаминтетрауксусная кислота;

EtOH: этиловый спирт;

Ч: час;

HATU: 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат;

Гекс: гексан;

^{1}H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс;

H_2O_2: перекись водорода;

HOBt: гидроксибензотриазол;

IPA (i-PrOH): изопропиловый спирт;

KOAc: ацетат калия;

LAH: алюмогидрид лития;

ЖХ-МС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;

LDA: лития диизопропиламид;

MeOH: метанол;

MsOH: метансульфоновая кислота;

Мин: минуты;

n-BuLi: н-бутиллитий;

NaH: гидрид натрия;

$NaBH(OAc)_3$: триацетоксиборгидрид натрия;

$NaBH_3CN$: цианоборогидрид натрия;

NH_4Cl: хлорид аммония;

Pd/C: порошкообразный палладий на угле;

$Pd(dppf)Cl_2$: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);

$Pd(PPh_3)_4$: тетракис(трифенилфосфин)палладий(0);

$Pd(OAc)_2$: палладия ацетат;

$Pd(OH)_2/C$: порошкообразный гидроксид палладия на угле;

PE: петролейный эфир;

pH: -lg (концентрация ионов водорода);

Препаративная ВЭЖХ: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография;

Препаративная MPLC: препаративная жидкостная хроматография среднего давления;

Препаративная SFC: препаративная сверхкритическая жидкостная хроматография;

Препаративная TCX: препаративная тонкослойная хроматография;

p-TsOH: п-толуолсульфоновая кислота;

к. т.: комнатная температура;

насыщ.: насыщенный;

t-BuOK: трет-бутоксид калия;

TBS: трет-бутилдиметилсилил;

ТГФ: тетрагидрофуран;

TEA: триэтиламин;

TFA: трифторуксусная кислота;

TsCl: 4-метилбензолсульфонилхлорид.

Приведенные ниже примеры предназначены исключительно для иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие. Были предприняты усилия для обеспечения точности используемых чисел (например, количеств, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, температура указана в градусах Цельсия. Реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как Sigma-Aldrich, Alfa Aesar или TCI, и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное.

Если не указано иное, описанные ниже реакции проводили при избыточном давлении азота или аргона или с помощью сушильной трубки в безводных растворителях; реакционные колбы снабжены резиновыми прокладками для введения субстратов и реагентов через шприц; и стеклянная посуда была высушена в печи и/или высушена при нагревании.

Спектры ^{1}H ЯМР регистрировали на приборе Agilent с частотой 400 МГц. Спектры ^{1}H ЯМР получали с использованием $CDCl_3$, CD_2Cl_2, CD_3OD, D_2O, d_6-ДМСО, d_6-ацетона или $(CD_3)_2CO$ в качестве растворителя и тетраметилсилана (0,00 ppm) или остаточного растворителя ($CDCl_3$: 7,25 ppm; CD_3OD: 3,31 ppm; D_2O: 4,79 ppm; d_6-ДМСО: 2,50 ppm; d_6-ацетон: 2,05; $(CD_3)_2CO$: 2,05) в качестве эталонного стандарта. Когда сообщается множественность пиков, используются следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), qn (пять), sx (шестиплет), m (мультиплет), br (расширенный), dd (дуплет дублетов), dt (дуплет триплетов). Константы связи, если они заданы, указываются в герцах (Гц).

ЖХ-МС спектрометр (Agilent 1260) детектор: MWD (190-400 нм), масс-детектор: 6120 SQ.

Подвижная фаза: A: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой, B: вода с 0,1% муравьиной кислотой

Колонка: Poroshell 120 EC-C18, 4,6×50 мм, 2,7 мкм

Способ градиента: Скорость потока: 1,8 мл/мин.

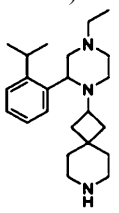
Время (мин.)	A (%)	B (%)
0,00	5	95
1,5	95	5
2,0	95	5
2,1	5	95
3,0	5	95

Препаративную ВЭЖХ проводили на колонке (внутренний диаметр 150×21,2 мм, 5 мкм, Gemini NX-C18) при различной скорости потока и объеме ввода, при комнатной температуре и УФ-обнаружении при 214 нм и 254 нм.

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение 2-1:

2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 2-1

Стадия 1:

трет-бутил-4-этил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (2,0 г, 6,28 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (301,47 мг, 7,54 ммоль) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли C_2H_5I (1,18 г, 7,54 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-4-этил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (1,7 г, выход: 78%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,36 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,46-3,27 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,25-1,23 (m, 3H), 1,18 (m, 3H).

Стадия 2: 1-этил-3-(2-изопропилфенил)пиперазин-2-он.

Смесь трет-бутил-4-этил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,7 г, 4,91 ммоль) в ДХМ (10 мл) и TFA (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и добавляли Na_2CO_3 до pH 9. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 1-этил-3-(2-изопропилфенил)пиперазин-2-он (1,2 г, выход: 99%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 247,1.

Стадия 3: трет-бутил-2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор 1-этил-3-(2-изопропилфенил)пиперазин-2-она (1,2 г, 4,87 ммоль) и трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,4 г, 5,85 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли AcOH (585 мг, 9,74 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (2,06 г, 9,74 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в водн. раствор Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC с получением трет-бутил-2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, выход: 52%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, me) $[M+1]^+$ 470,3.

Стадия 4: трет-бутил-2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,56 ммоль) в BH_3.ТГФ (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (10 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, неочищенное вещество) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 456,3.

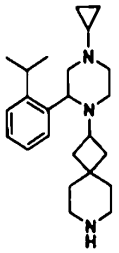
Стадия 5: 2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 2,41 ммоль) в ДХМ (5 мл) и TFA (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие TFA) согласно ВЭЖХ. Остаток разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и добавляли Na_2CO_3 до pH 9. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (440 мг, выход: 51%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,75-2,61 (m, 5H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 2H), 2,11 (t, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,49-1,37 (m, 4H), 1,32 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,10-1,05 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 356,2.

Промежуточное соединение 4-1:

2-(4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 4-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,5 г, 3,4 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (2,96 г, 17 ммоль), HOAc (1,43 г, 23,8 ммоль), 4A MS (500 мг) и $NaBH_3CN$ (641 мг, 10,2 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в водн. раствор $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 10/1) с получением трет-бутил-2-(4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-

карбоксилата (1,1 г, выход: 70%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,31-7,28 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,99 (br t, 1H), 4,26-4,14 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,30-3,12 (m, 6H), 3,07 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,20 (br s, 1H), 1,98 (br t, 1H), 1,84 (br s, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,39-1,32 (m, 3H), 1,29 (m, 6H), 0,45-0,39 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,01 (br s, 1H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

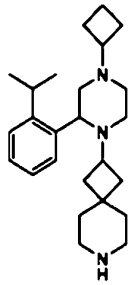
Смесь трет-бутил-2-(4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 2,28 ммоль) и BH_3.THF (10 мл, 10 ммоль) нагревали до 70 °C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь осторожно гасили с помощью MeOH (10 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,8 г, выход: 80%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 468,4.

Стадия 3: 2-(4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 1,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли TFA (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После концентрации при пониженном давлении остаток растворяли в воде (20 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (405 мг, выход: 64%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,52 (br s, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,03 (br t, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 4H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,39 (br t, 1H), 2,22 (br t, 1H), 1,93 (br s, 1H), 1,75 (br s, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,42-1,28 (m, 6H), 1,24 (m, 3H), 1,20 (m, 3H), 0,44 (m, 2H), 0,41 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 368,3

Промежуточное соединение 5-1: 2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 5-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли циклобутанон (0,24 г, 3,40 ммоль) и HOAc (0,27 г, 4,52 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч. затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,96 г, 4,52 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли в смесь, и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением трет-бутил-2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,85 г, выход: 76%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,27 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,29-3,10 (m, 8H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,04-1,75 (m, 6H), 1,68-1,52 (m, 5H), 1,41 (s, 9H), 1,38-1,35 (m, 2H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,27-1,25 (m, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

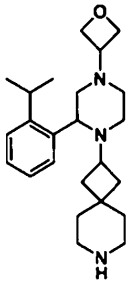
Смесь трет-бутил-2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (850 мг, 1,71 ммоль) и BH_3.THF (20 мл, 17,1 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Затем MeOH (10 мл) добавляли в смесь осторожно и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, выход: 97%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 482,4.

Стадия 3: 2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,45 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме при пониженном давлении с получением 2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (400 мг, выход: 83%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 8,84 (m, 2H), 8,11 (br s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 5,32 (br s, 1H), 3,60-3,48 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 2,84-2,75 (m, 4H), 2,44-2,34 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 4H), 1,77-1,60 (m, 5H), 1,52 (br s, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 382,4.

Промежуточное соединение 6-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 6-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,6 г, 8,15 ммоль) в BH_3.THF (40 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (40 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,6 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 428,3.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,34 ммоль) и оксетан-3-она (219,08 мг, 3,04 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (191,04 мг, 3,04 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью водного раствора Na_2CO_3 (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (420 мг, выход: 37%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 484,3.

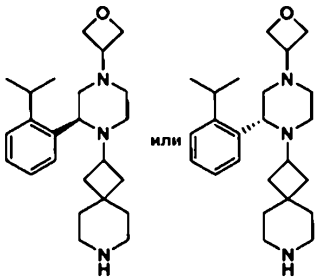
Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (420 мг, 868,33 мкмоль) в ДХМ (3 мл) и TFA (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие TFA) согласно ВЭЖХ. Остаток разбавляли с помощью H_2O (5 мл) и добавляли Na_2CO_3 до pH 9 и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (203 мг, выход: 61%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,52-7,41 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 4,71-4,62 (m, 2H), 4,62-4,55 (m, 2H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 4H), 2,53 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 384,2.

Промежуточное соединение 6-1a:

2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан очищали посредством SFC (прибор: Waters SFC 80 preparative SFC; колонка: Chiralcel OD, 250×30 мм, вн.д. 10 мкм; подвижная фаза: A для CO_2 и B для MeOH (0,1% $NH_3.H_2O$); градиент: B% = изократический режим 30%; расход: 60 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 40°C; обратное давление системы: 100 бар).



Промежуточное соединение 6- 1 a

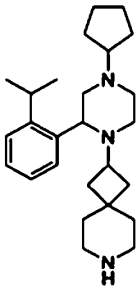
(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (728 мг, время удержания: 1,40 мин.) получали, выход: 32,1%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,45 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,45-6,05 (m, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 4,61-4,52 (m, 2H), 3,68 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,01 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,97-2,68 (m, 6H), 2,53 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,05 (t, J=10,6 Гц, 1H), 1,82 (d, J=3,4 Гц, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,65-1,45 (m, 4H), 1,38-1,29 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,15 (d, J=5,1 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 384,2.

Промежуточное соединение 6-1b: (S или R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (649 мг, время удержания: 1,51 мин, выход: 28,6%) получали. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 384,2.

Промежуточное соединение 7-1:

2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 7-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли циклопентанон (285,7 мг, 3,40 ммоль) и AcOH (272,0 мг, 5,57 ммоль) при 25°C в течение 30 мин, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в водн. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,96 ммоль, выход: 86%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,28 (m, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,06 (br s, 1H), 3,37-3,08 (m, 7H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,74 (br s, 2H), 1,67-1,46 (m, 8H), 1,42 (s, 9H), 1,40-1,31 (m, 4H), 1,31-1,26 (m, 7H), 1,25-1,09 (m, 2H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В смесь трет-бутил-2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,96 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли BH_3.THF (20 мл, 1 M) при 25°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C. Затем MeOH (10 мл) добавляли по каплям при 5°C для гашения реакционной смеси. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной реакции. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 496,5

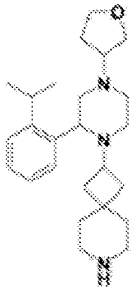
Стадия 3: 2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,02 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл, 4 M)

при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части MeOH. Затем раствор HCl/H_2O (1 M) добавляли для регулирования pH 2-3, экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). В водную фазу добавляли насыщ. раствор Na_2CO_3 до pH 9-10, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (577 мг, 1,46 ммоль, выход: 72%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,52 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,26-7,10 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 348-3,33 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 4H), 2,48 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 3H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,49-1,29 (m, 8H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 396,4.

Промежуточное соединение 8-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.



Промежуточное соединение 8-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) и дигидрофуран-3(2H)-она (292,4 мг, 3,40 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли HOAc (271,9 мг, 4,53 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 5 мин и добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,06 г, 4,98 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. В реакционную смесь добавляли водный раствор $NaHCO_3$ до pH 7, экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 1/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, выход: 86,3%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

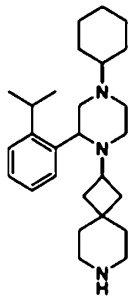
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,95 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли BH_3.THF (15 мл). Раствор перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры MeOH (10 мл) добавляли для гашения реакционной смеси. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 498,4.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,7 г, 1,41 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TFA (5 мл). Затем раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в водный раствор $NaHCO_3$ для регулирования pH 7, экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (342 мг) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50 (s, 1H), 7,28-7,14 (m, 4H), 3,93-3,66 (m, 5H), 3,03-2,64 (m, 4H), 2,64-2,85 (m, 5H), 2,77-2,46 (m, 3H), 2,17-1,66 (m, 7H), 1,45-1,36 (m, 4H), 1,20-1,36 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 398,3.

Промежуточное соединение 9-1: 2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 9-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли циклогексанон (0,34 г, 3,40 ммоль) и HOAc (0,27 г, 4,52 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,96 г, 4,52 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли в смесь, и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением трет-бутил-2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (750 мг, выход: 63%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,32-7,28 (m, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,26-3,13 (m, 6H), 2,95 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,20 (br s, 2H), 1,98 (br s, 1H), 1,84 (br s, 1H), 1,68 (br s, 3H), 1,61 (br s, 6H), 1,42 (s, 10H), 1,35 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 6H), 1,12 (br s, 2H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,75 г, 1,43 ммоль) и BH_3.THF (14 мл, 14,3 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Затем MeOH (10 мл) добавляли в смесь осторожно и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,7 г, выход: 96%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 510,4.

Стадия 3: 2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,37 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH смеси = 9-10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (380 мг, выход: 68%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 3,61 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 3,40 (br s, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,75-2,56 (m, 6H), 2,50 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 5H), 1,89 (br s, 2H), 1,76 (br s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,39-1,30 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 1,20 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 410,4.

Промежуточное соединение 10-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

Промежуточное соединение 10-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-она (340,06 мг, 3,40 ммоль) и HOAc (271,97 мг, 4,53 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли частями в смесь и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), регулировали pH 8 с помощью $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 3/1 до 1/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,05 г, выход: 88%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,30 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,54-3,04 (m, 10H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 12H), 1,37-1,33 (m, 2H), 1,32-1,27 (m, 6H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

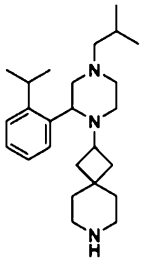
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 1,71 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли BH_3.THF (30 мл, 30 ммоль) по каплям при 20°C. Смесь нагревали до 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили этанолом (5 мл), концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (876 мг, неочищенное вещество) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 512,4.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 1,76 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (20 мл, 4 М). Раствор перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ и лиофилизации. Из остатка удаляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (390 мг, выход: 54%) в виде белой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 4,03-4,00 (td, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 3H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,70-2,51 (m, 4H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,48-1,01 (m, 14H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 412,5.

Промежуточное соединение 11-1: 2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 11-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,0 г, 4,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (362,28 мг, 9,06 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Затем 1-йод-2-метилпропан (1,67 г, 9,06 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,1 г, 2,21 ммоль, выход: 48%) получали в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,27-7,21 (m, 3H), 7,12-7,06 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,32 (s, 1H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (m, 6H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

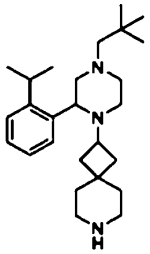
Смесь трет-бутил-2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 2,21 ммоль) в BH_3.THF (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (5 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,05 г, неочищенное вещество) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 484,3.

Стадия 3: 2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,05 г, 2,17 ммоль) в HCl/EtOAc (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие HCl) согласно ВЭЖХ. Остаток разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и добавляли Na_2CO_3 до pH 9. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (461 мг, 1,18 ммоль, выход: 54,26%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50 (d, J=4,5 Гц, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,71-2,54 (m, 5H), 2,34-2,19 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 5H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 384,4.

Промежуточное соединение 12-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 12-1

Стадия 1: 2-изопропилбензальдегид.

В раствор 1-бром-2-изопропилбензола (20 г, 0,1 моль) в ТГФ (200 мл) добавляли n-BuLi (44 мл, 0,11 моль, 2,5 M в гексане) по каплям при -78°C. После перемешивания в течение 1 ч при -78°C DMF (8,0 г, 0,11 моль) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (1 M, 100 мл) добавляли в смесь. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE). Соединение 2-изопропилбензальдегид (14 г, выход: 94%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 10,38 (s, 1H), 7,83 (dd, J=8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 3,99 (t, 1H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Стадия 2: (E)-N-(2-изопропилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В раствор 2-изопропилбензальдегида (20 г, 0,135 моль) в ТГФ (200 мл) добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (18 г, 0,148 ммоль). После охлаждения до 0°C $Ti(OEt)_4$ (62 г, 0,27 моль) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (100 мл) осторожно и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3) и промывали солевым раствором (100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 20/1). Соединение (E)-N-(2-изопропилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (32,5 г, выход: 96%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,00 (s, 1H), 7,96 (dd, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 3,72 (t, 1H), 1,33-1,25 (m, 15H).

Стадия 3: N-(1-(2-изопропилфенил)-2-нитроэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В раствор (E)-N-(2-изопропилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (32 г, 0,13 моль) в ТГФ (300 мл) добавляли t-BuOK (21 г, 0,19 моль) несколькими порциями при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C нитрометан (77 г, 1,27 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем воду (100 мл) добавляли в смесь и затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением N-(1-(2-изопропилфенил)-2-нитроэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (26,5 г, выход: 67%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,40-7,34 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 5,53-5,44 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 6H), 1,27-1,20 (m, 9H).

Стадия 4: N-(2-амино-1-(2-изопропилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В раствор N-(1-(2-изопропилфенил)-2-нитроэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (23 г, 0,074 моль) в MeOH (200 мл) добавляли никель Ренея (5,0 г). Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 12 ч. После фильтрации через слой целита, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-амино-1-(2-изопропилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (17,6 г, выход: 84%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 283,1.

Стадия 5: N-(2-((трет-бутилсульфинил)амино)-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамид.

В раствор N-(2-амино-1-(2-изопропилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (23 г, 0,081 моль) в ДХМ (300 мл) добавляли TEA (24,5 г, 0,243 моль). После охлаждения до 0°C TsCl (17 г, 0,09 моль) добавляли несколькими порциями. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (1M, 100 мл) добавляли в смесь, и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 5/1) с получением N-(2-((трет-бутилсульфинил)амино)-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида (23 г, выход: 65%) получали в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,20-7,12 (m, 1H), 4,82-4,69 (m, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,14 (br d, J=7,6 Гц, 4H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (t, 6H), 1,23 (s, 9H).

Стадия 6: N-(2-амино-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамид.

В раствор N-(2-((трет-бутилсульфинил)амино)-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида (5,0 г, 11 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl (газ) в MeOH (10 мл, 4 M). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл) и затем добавляли водный раствор Na_2CO_3 для регулирования pH 9. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(2-амино-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида (3,8 г, выход: 99%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,74 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,23 (m, 5H), 7,21-7,13 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 2H), 2,93 (dd, J=12,8, 8,8 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,21-1,18 (m, 6H).

Стадия 7: трет-бутил-2-((1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенил)сульфонамидо)этил)амино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор N-(2-амино-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида (4,0 г, 0,012 моль) в DCE (50 мл) добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (3,2 г, 0,013 моль) и HOAc (1,44 г, 0,024 моль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч. затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (5,1 г, 0,024 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (50 мл) добавляли в смесь, экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 5/1) с получением трет-бутил-2-((1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенил)сульфонамидо)этил)амино)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,3 г, выход: 64%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,73 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 3,09-2,98 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,75 (br s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (m, 3H), 1,17 (m, 6H).

Стадия 8: трет-бутил-2-(2-хлор-N-(1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенил)сульфонамидо)этил)-ацетамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-((1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенил)сульфонамидо)этил)амино)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,3 г, 7,74 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли TEA (1,56 г, 15,48 ммоль).

После охлаждения до 0°C 2-хлорацетилхлорид (0,96 г, 8,51 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в водный раствор NH_4Cl (1 M, 50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 5/1) с получением трет-бутил-2-(2-хлор-N-(1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенил)сульфонамидо)этил)ацетамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,6 г, выход: 94%) получали в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,74 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,27 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 5,31-5,20 (m, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,22 (d, J=2,8 Гц, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,23 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,65 (br s, 3H), 1,48-1,45 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (m, 6H).

Стадия 9: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-тозилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-хлор-N-(1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенил)сульфонамидо)этил)-ацетамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,6 г, 7,28 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли K_2CO_3 (2,0 г, 14,55 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Затем воду (50 мл) добавляли в смесь и затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 5/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-тозилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,6 г, выход: 62%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,89 (d, J=7,75 Гц, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,85 (br t, 1H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,30-1,26 (m, 6H).

Стадия 10: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-тозилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,6 г, 4,47 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Mg (1,07 г, 44,7 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью воды (50 мл) и EtOAc (50 мл) и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, выход: 66%) в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,40-7,36 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,00 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 3H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,90 (br t, 1H), 1,74-1,64 (m, 5H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,29 (t, 6H).

Стадия 11: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентил-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли пивалальдегид (0,29 г, 3,40 ммоль) и HOAc (0,27 г, 4,52 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч затем $NaBH(OAc)_3$ (0,96 г, 4,52 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в водный раствор NH_4Cl (1M, 20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 5/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентил-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,68 г, выход: 59%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,29-7,27 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,93 (br s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 3,55 (br d, J=16,76 Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,31-3,07 (m, 8H), 2,96 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,01 (br s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (br s, 2H), 1,49-1,45 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,30-1,26 (m, 6H), 0,53 (br s, 9H).

Стадия 12: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

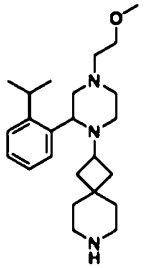
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентил-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]-нонан-7-карбоксилата (680 мг, 1,33 ммоль) и BH_3.ТГФ (13 мл, 13,3 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь осторожно гасили с помощью MeOH (10 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 г, выход: 91%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 498,4.

Стадия 13: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (600 мг, 1,21 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл, 4 M). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После концентрации при пониженном давлении остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH смеси = 9-10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (400 мг, выход 83,5%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,41 (br s, 1H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 6H), 2,39 (br t, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 3H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,45-1,30 (m, 5H), 1,28 (m, 3H), 1,19 (m, 3H), 0,85 (s, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 398,4.

Промежуточное соединение 13-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 13-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.

В смесь трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,7 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтана (0,72 г, 5,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 20°C добавляли NaH (136 мг, 5,6 ммоль) частями. Смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Смесь гасили с помощью MeOH (2 мл), концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в солевой раствор (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метоксиэтил)пиперазин-2-он.

Раствор трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,4 г, 3,8 ммоль) в TFA (5 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали при 27°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метоксиэтил)пиперазин-2-она (1,0 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор 3-(2-изопропилфенил)-1-(2-метоксиэтил)пиперазин-2-она (1,0 г, 3,7 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (874 мг, 3,7 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,6 г, 7,3 ммоль). Смесь перемешивали при 27°C в течение 10 ч. Смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,6 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

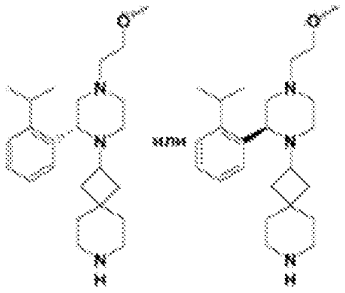
Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,4 г, 2,8 ммоль) в BH_3-THF (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 10 ч. Смесь гасили посредством MeOH (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,4 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, 2,7 ммоль) в TFA (3 мл) и ДХМ (6 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (TFA). Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (791 мг, выход: 77%) получали в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CH_3OH-d_4) δ ppm: 7,48 (br, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,33-3,31 (m, 3H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,67-2,45 (m, 6H), 2,42-2,22 (m, 3 H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,44-1,25 (m, 8H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15-1,03 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 386,4.

Промежуточное соединение 13-1a: (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



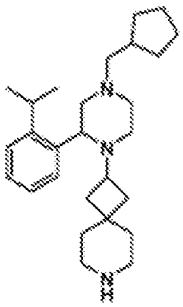
Промежуточное соединение 13-1 a

2-(2-(2-Изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан отделяли посредством SFC (прибор: Waters SFC80 preparative SFC; колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 × 30 мм, вн. д. 10 мкМ); подвижная фаза: A для CO_2 и B для MeOH (0,1% $NH_3.H_2O$); градиент: B% = 40%; расход: 70 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 40°C; обратное давление системы: 100 бар). (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (452 мг, время удержания: 1,59 мин.) получали, выход: 30%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,40 (br s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 6H), 1,22 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 386,3.

Промежуточное соединение 13-1b: (S или R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (441 мг, время удержания: 1,78 мин, выход: 29%) получали. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 386,3.

Промежуточное соединение 15-1: 2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 15-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г,2,26 ммоль), циклопентанкарбальдегида (333 мг, 3,40 ммоль) и AcOH (339 мг, 5,66 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (959 мг, 4,53 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. раствора Na_2CO_3 (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 50/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, выход: 84%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В смесь трет-бутил-2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азас

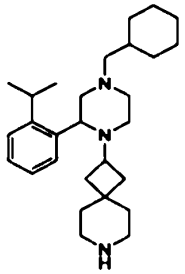
пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,91 ммоль) добавляли BH_3.THF (57 мл, 57,28 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. В реакционный раствор добавляли MeOH (20 мл) при 0°C для гашения реакционной смеси и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1 -ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,96 ммоль) добавляли HCl/MeOH (40 мл) при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (40 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (712 мг, выход: 88%) в виде бледно-розового масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,58-7,46 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,03-2,88 (m, 3H), 2,73-2,57 (m, 5H), 2,28 (m, 4H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 9H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 6H), 1,28-1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20-1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 410,3.

Промежуточное соединение 16-1: 2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 16-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли циклогексанкарбальдегид (0,38 г, 3,40 ммоль) и HOAc (0,27 г, 4,52 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч. затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,96 г, 4,52 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли в смесь, и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением трет-бутил-2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, выход: 83%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 538,4.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,86 ммоль) и BH_3.THF (19 мл, 18,6 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Затем MeOH (10 мл) добавляли в смесь осторожно. Смесь концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 г, выход: 65%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 524,4.

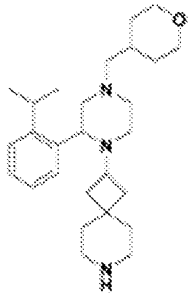
Стадия 3: 2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (600 мг, 0,99 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл, 4 M). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH до 9-10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (450 мг, выход: 83%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (br s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,46-3,34 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 5H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,15-

2,09 (m, 2H), 1,81-1,73 (m, 3H), 1,71-1,63 (m, 5H), 1,45 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 5H), 1,28-1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16 (m, 3H), 0,91-0,83 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 424,5.

Промежуточное соединение 17-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 17-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г,2,06 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (339 мг, 5,66 ммоль), тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (387 мг, 3,40 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (959 мг, 4,53 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 50/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, выход: 82%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

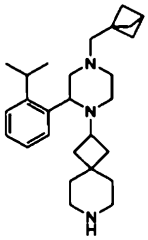
В смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,30 ммоль) добавляли BH_3.THF (38 мл, 38,91 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством MeOH (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (660 мг, неочищенное вещество) в виде желтой смолы, которую использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,30 ммоль) добавляли раствор HCl/MeOH (40 мл) при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор Na_2CO_3 (40 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (541 мг, выход: 75%) в виде бледно-розового масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,59-7,44 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 3H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 4H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 5H) 1,41-1,28 (m, 4H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 426,4.

Промежуточное соединение 18-1: 2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 18-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-

карбонил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,5 г, 5,66 ммоль) и 3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (1,16 г, 6,76 ммоль) и HOBt (1,15 г, 8,49 ммоль) и TEA (1,14 г, 11,32 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли EDCI (1,63 г, 8,49 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь гасили с помощью H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 1/8) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,8 г, выход: 85%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M-55]^+$ 538,3.

Стадия 2: 3-(4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-5-оксопиперазин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1] пентан-1-карбонил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,8 г, 4,71 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (0,79 г, 18,86 ммоль) в MeOH (50 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью H_2O (30 мл), подкисляли с помощью лимонной кислоты до pH 4-5 и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-5-оксопиперазин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (0,6 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+Na]^+$ 602,3.

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(3-(((2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)окси)карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь 3-(4-(7-(трет-бутоксикарбонил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-5-оксопиперазин-1-карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (0,5 г, 0,86 ммоль) и 1-гидроксипиридин-2(1H)-тиона (142 мг, 1,12 ммоль), DCC (231 мг, 1,12 ммоль) в ДХМ (13 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(3-(((2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)окси)карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,5 г, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 689,1.

Стадия 4: трет-бутил-2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(3-(((2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)окси)карбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,0 г, 2,63 ммоль) и Bu_3SnH (2,3 г, 7,9 ммоль), AIBN (36 мг, 0,22 ммоль) в толуоле (35 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч в атмосфере W-лампы (300 Вт). Смесь гасили с помощью раствора KF (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA, затем нейтрализовали) с получением трет-бутил-2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,95 г) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+Na]^+$ 558,4.

Стадия 5: трет-бутил-2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,95 г, 1,77 ммоль) и $BH_3.THF$ (1 M, 10 мл) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 12,4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и медленно гасили с помощью MeOH (20 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 508,5.

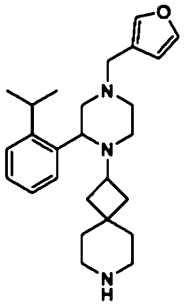
Стадия 6: 2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,97 ммоль) в HCl/MeOH (8 мл, 4 M) перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (0,1% TFA), затем регулировали pH 9 посредством раствора Na_2CO_3. Раствор экстрагировали с

помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (327 мг, выход: 40%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57-7,40 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,51-3,31 (m, 1H), 3,03-2,86 (m, 4H), 2,77-2,65 (m, 5H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 2H), 2,21-2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 8H), 1,48-1,30 (m, 5H), 1,28-1,24 (m, 3H), 1,23-1,20 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 408,4.

Промежуточное соединение 20-1: 2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 20-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), фуран-3-карбальдегида (326,37 мг, 3,40 ммоль) и HOAc (271,97 мг, 4,53 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли частями в указанную выше смесь и перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), регулировали pH 8 с помощью $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 2/1 до 1/1) с получением трет-бутил-2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,05 г, выход 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,29 (m, 2H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,53-3,38 (m, 2H), 3,32-2,98 (m, 7H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,36-1,30 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,10 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

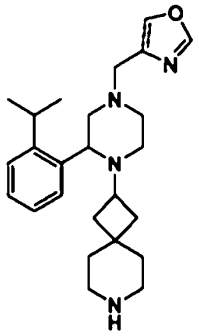
В раствор трет-бутил-2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,05 г, 2,01 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли BH_3.THF (30 мл, 30 ммоль) по каплям при 25°C. Смесь нагревали до 70°C в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили посредством этанола (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,02 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 508,4.

Стадия 3: 2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (200 мг, 393,93 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляли TFA (3 мл) по каплям при 25°C. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ и лиофилизации. Из остатка удаляли насыщ. раствор Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 5). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (265 мг, 0,52 ммоль, выход: 27%) в виде белой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,03-2,85 (m, 4H), 2,83-2,70 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 5H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 408,3.

Промежуточное соединение 21-1: 4-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)оксазол.



Промежуточное соединение 21-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксазол-4-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

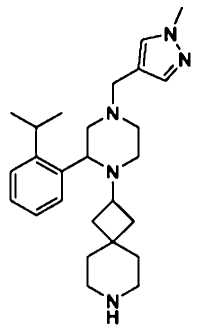
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли оксазол-4-карбальдегид (329,7 мг, 3,40 ммоль) и AcOH (272 мг, 4,53 ммоль) при 25°C в течение 30 мин. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,2 г, 5,66 ммоль) добавляли при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до EA/MeOH (об./об.) = 10/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксазол-4-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (360 мг, 707,69 мкмоль, выход: 30,26%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 509,3.

Стадия 2: 4-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)оксазол.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксазол-4-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)оксазола (390 мг, 374,47 мкмоль, выход: 63%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,26-7,09 (m, 3H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 4H), 2,43-2,29 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 1,71 (m, 4H), 1,37-1,29 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 409,3.

Промежуточное соединение 22-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 22-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,72 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (326,36 мг, 5,43 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (329,14 мг, 2,99 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,73 г, 8,15 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-

азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,9 г, выход: 62%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

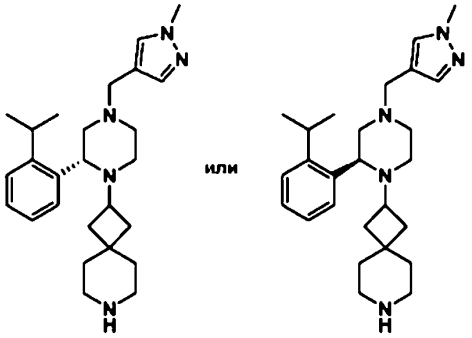
Смесь 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,9 г, 1,68 ммоль) и BH_3.THF (16,80 мл, 16,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде белого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 522,4.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 1,73 ммоль) и HCl (4,31 мл, 17,25 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (518 мг, выход: 71%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (br s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,13 (t, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,44-3,32 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 6H), 2,31-2,05 (m, 4H), 1,71-1,60 (m, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,17 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 422,4.

Промежуточное соединение 22-1a: (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 22- 1 а

трет-Бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (20 г, 45,29 ммоль) отделяли посредством SFC (прибор: Thar SFC350 preparative SFC; колонка: REGIS(s,s)WHELK-O1, 250×50 мм, вн. д.: 10 мкм; подвижная фаза: A для CO_2 и B для MeOH (0,1% NH_3. H_2O); градиент: B%=45%; расход: 200 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 40°C; обратное давление системы: 100 бар). (R или S)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (время удержания: 2,55 мин, 8,4 г) получали, выход: 43%. (S или R)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (время удержания: 2,73 мин, 8,3 г) получали, выход: 42%.

Стадия 1: трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) и 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (274,28 мг, 2,49 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью водн. раствора Na_2CO_3 (10 мл) и ДХМ (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (950 мг, 1,77 ммоль, выход: 78%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,35-7,30 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,53-3,45 (m, 2H), 3,29-3,12 (m, 6H), 3,02 (m, 1H), 2,66 (s, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 1,03 (m, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (950 мг, 1,77 ммоль) в BH_3. THF (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (20 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 1,73 ммоль, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 522,3.

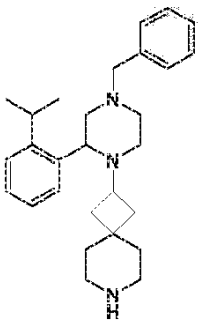
Стадия 3: (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 1,73 ммоль) в растворе HCl/MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли с помощью H_2O (10 мл), и добавляли Na_2CO_3 до pH 9, смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (492 мг, 1,07 ммоль, выход: 62,24%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,68 (m, 5H), 2,26 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,50 -1,32 (m, 5H), 1,24 (m, 3H), 1,17 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 422,3.

Согласно подобной процедуре промежуточного соединения 22-1a: (S или R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан получали (607 мг, промежуточное соединение 22-1b) с (S или R)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилатом в качестве исходного материала, выход: 82%. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 422,4.

Промежуточное соединение 23-1: 2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 23-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), бензальдегида (360,46 мг, 3,40 ммоль) и AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли частями в смесь и перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 1/1) с получением трет-бутил-2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,88 ммоль, выход: 83%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,29 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 4H), 6,85 (d, J=6,8 Гц, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,35-3,12 (m, 7H), 2,96 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,33 (s, 1H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,92 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,88 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли BH_3.THF (30 мл, 30 ммоль) по каплям при 25°C. Смесь нагревали до 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством этанола (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (970 мг, неочищен-

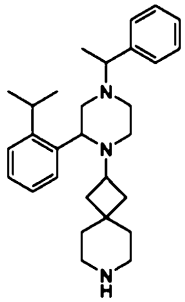
ное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 518,5.

Стадия 3: 2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (970 мг, 1,82 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл, 4 М) по каплям при 25°C. Раствор перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью HCl (5 мл, 1 М), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Регулировали pH водной фазы = 8 с помощью $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 5). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (529 мг, 1,27 ммоль, выход: 68%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,24-7,15 (m, 3H), 7,14-7,06 (m, 1H), 3,83-3,56 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,37 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,80-2,59 (m, 5H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,84-1,54 (m, 3H), 1,53-1,39 (m, 4H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,25-1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 418,4.

Промежуточное соединение 24-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 24-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли (1-бромэтил)бензол (0,84 г, 4,53 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,21 г, 6,79 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. В смесь добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, выход: 73%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 2,02 ммоль) и BH_3.THF (10 мл) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до 0°C в смесь добавляли MeOH (20 мл) по каплям и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, неочищенное вещество) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 532,4.

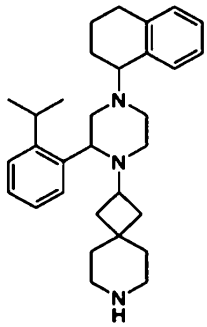
Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,88 ммоль) в HCl/EtOAc (10 мл, 4 М) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. После удаления растворителя остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (TFA). Смесь концентрировали в вакууме, добавляли H_2O (50 мл) и регулировали pH 11 с использованием водного раствора NaOH (2 М). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (537 мг, выход: 66%) в виде белой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57-7,35 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,18-7,05 (m, 2H), 3,69-3,53 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,16-3,05 (m, 1H), 3,02-2,82 (m, 3H), 2,75-2,52 (m, 5H), 2,46-2,25 (m, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,01 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 432,4.

Промежуточное соединение 25-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-

ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 25-1

Стадия 1: 1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ол.

В раствор 3,4-дигидронафтален-1(2H)-она (8,0 г, 54,72 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли $NaBH_4$ (8,24 г, 219 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Смесь выливали в H_2O (80 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ола (6,0 г, выход: 74%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 1-бром-1,2,3,4-тетрагидронафтален.

Смесь 1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ола (4,0 г, 26,99 ммоль) и TMSBr (4,96 г, 32,39 ммоль) перемешивали до 20°C в течение 16 ч. Смесь выливали в H_2O (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением 1-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталена (5,0 г, выход: 87%) в виде желтого масла.

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), 1-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталена (956 мг, 14,53 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,21 г, 6,79 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 6/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,9 г, выход: 69%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 572,4.

Стадия 4: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,8 г, 1,4 ммоль) и BH_3.THF (5 мл, 5 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до 0°C смесь добавляли MeOH (10 мл) по каплям и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,8 г, неочищенное вещество) в виде бесцветного масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без очистки.

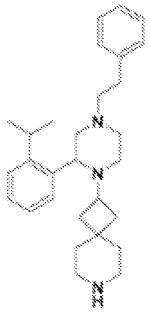
Стадия 5: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,25 ммоль) в HCl/EtOAc (10 мл, 4 M) перемешивали при 20°C в течение 3 ч. После удаления растворителя остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (TFA). Смесь концентрировали в вакууме и регулировали pH 9-10 с использованием водного раствора NaOH (1 M). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (365 мг, выход: 64%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,76 (m, 1H), 7,57-7,42 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 4H), 7,09-6,98 (m, 2H), 3,89-3,39 (m, 4H), 3,16-2,85 (m, 4H), 2,73-2,60 (m, 6H), 2,55-2,33 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 11H), 1,02 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 458,3.

Промежуточное соединение 26-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-

азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 26-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,59 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли 2-фенилацетальдегид (285,7 мг, 2,38 ммоль), HOAc (190,38 мг, 3,17 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (739,1 мг, 3,49 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ до pH 7, экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,5 г, выход: 58%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,34-7,28 (m, 2H), 7,25-7,03 (m, 6H), 6,85 (d, J=7,2 Гц, 2H), 4,95 (br s, 1H), 4,42 (br s, 1H), 3,68-3,46 (m, 2H), 3,37-3,09 (m, 7H), 2,97 (t, 1H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,93 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

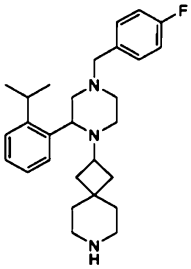
Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]-нонан-7-карбоксилата (0,6 г, 1,1 ммоль) в BH_3.THF (10 мл, 1 M) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством MeOH (5 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (600 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 532,5.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 г, 1,1 ммоль) в TFA (1 мл) и ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в водн. раствор Na_2CO_3 (300 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (HCl) с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (130 мг, соль HCl, выход: 27% с двух стадий) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CH_3OH-d_4) δ ppm: 7,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 5H), 5,25 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,85-3,54 (m, 4H), 3,54-3,31 (m, 4H), 3,20-3,17 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 3H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 432,4.

Промежуточное соединение 28-1: 2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 28-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-

карбоксилата (700 мг, 1,59 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли 4-фторбензальдегид (671,9 мг, 3,17 ммоль), HOAc (190,38 мг, 3,17 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (190,38 мг, 3,17 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. В реакционную смесь добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ до pH 7, экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,5 г, выход: 57,3%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,23-7,03 (m, 3H), 6,70-6,67 (m, 4H), 4,85 (s, 3H), 4,37 (s, 1H), 3,51-3,43 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 6H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,20-1,17 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

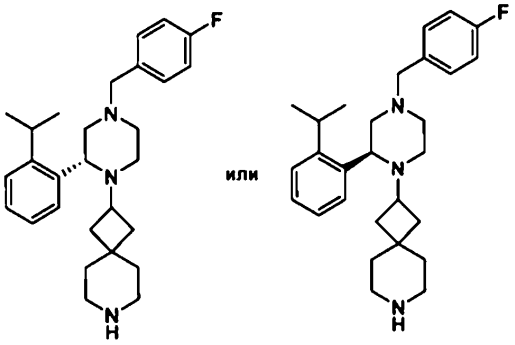
В раствор трет-бутил-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,5 г, 0,91 ммоль) в BH_3.THF (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (10 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (600 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 536,4.

Стадия 3: 2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 г, 1,12 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TFA (1 мл). Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в водн. раствор Na_2CO_3 (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (300 мг, выход: 62%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (s, 1H), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,99-6,95 (m, 2H), 3,64-3,63 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 4H), 2,30-2,29 (m, 3H), 1,92 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,65 (t, 1H), 1,35-1,32 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 436,3.

Промежуточное соединение 28-1a: (R или S)-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 28- 1 а

Стадия 1: трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли 4-фторбензальдегид (353,97 мг, 2,49 ммоль), HOAc (271,97 мг, 4,53 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. В реакционную смесь добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ до pH 9, экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,9 г, выход: 72%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,9 г, 1,64 ммоль) в BH_3.THF (16,5 мл) перемешивали при 70°C в

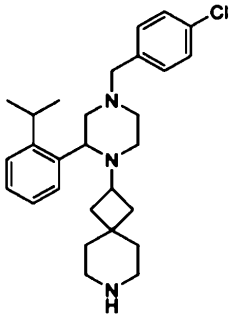
течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (10 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 536,5.

Стадия 3: (R или S)-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,87 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl (4,67 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R или S)-2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (435 мг, выход: 58%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (br s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,97 (t, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,36 (br s, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 1,86-1,57 (m, 4H), 1,28-1,47 (m, 5H), 1,24-1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 436,3.

Промежуточное соединение 29-1: 2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 29-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,72 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (326,36 мг, 5,43 ммоль) и 4-хлорбензальдегид (420,71 мг, 2,99 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,73 г, 8,15 ммоль) добавляли в раствор. Смесь перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,12 ммоль, выход: 78%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,12 ммоль) и BH_3.THF (21,19 мл, 21,19 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, неочищенное вещество), который использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной реакции.

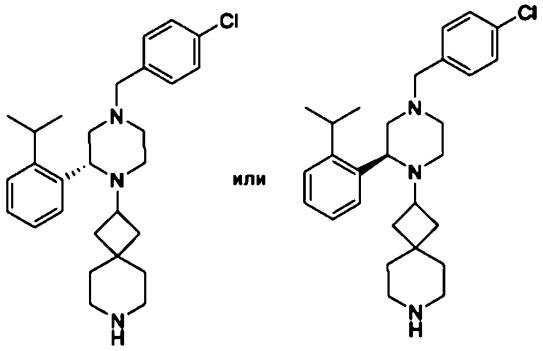
Стадия 3: 2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,17 ммоль) и HCl (5,43 мл, 21,73 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (445 мг, 1,36 ммоль, выход: 45%) в виде грязно-

белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (br s, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,26-7,11 (m, 5H), 3,65 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 7H), 2,36-2,14 (m, 4H), 1,71-1,64 (m, 3H), 1,28 (m, 4H), 1,16 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 452,3.

Промежуточное соединение 29-1a: (R или S)-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 29- 1 a

Стадия 1: трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) и 4-хлорбензальдегид (477,46 мг, 3,40 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин, затем $NaBH(OAc)_3$ (959,86 мг, 4,53 ммоль) добавляли и перемешивали при 20°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, выход: 78%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

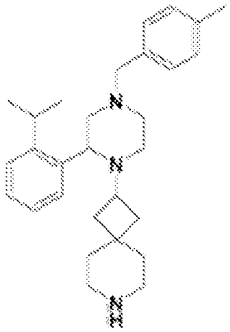
Смесь трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,77 ммоль) и BH_3.THF (17,66 мл, 17,66 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили с помощью MeOH (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, неочищенное вещество), который использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной реакции.

Стадия 3: (R или S)-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-(R или S)-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,81 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (5 мл, 4 M). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R или 8)-2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (322 мг, выход: 39%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50 (br s, 1H), 7,27 (s, 4H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J=6,8 Гц, 1H), 3,67 (br s, 2H), 3,45-3,29 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,69-2,56 (m, 5H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,33 (m, 3H), 1,28 (br d, J=6,8 Гц, 4H), 1,16 (br d, J=6,4 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 452,4.

Промежуточное соединение 30-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 30-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,72 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (326,36 мг, 5,43 ммоль) и 4-метилбензальдегид (359,13 мг, 2,72 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,73 г, 8,15 ммоль) добавляли в раствор. Смесь перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,18 г, 2,16 ммоль, выход: 79,6%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

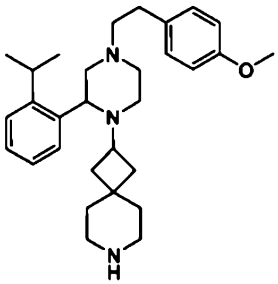
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,18 г, 2,16 ммоль) и BH_3.THF (21,62 мл, 21,62 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,18 г, неочищенное вещество), который использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,18 г, 2,22 ммоль) и HCl (5,55 мл, 22,19 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (589 мг, 1,36 ммоль, выход: 61,5%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (br s, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 7,15-7,07 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,69-2,57 (m, 5H), 2,36-2,21 (m, 6H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,39-1,21 (m, 9H), 1,15 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 432,3.

Промежуточное соединение 31-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 31-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли 2-(4-метоксифенил)ацетальдегид (510 г, 3,40

ммоль) и HOAc (0,27 г, 4,52 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч. затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,96 г, 4,52 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли в смесь и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 1/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,85 г, выход: 65%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,36-7,29 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,90 (br d, J=8,4 Гц, 2H), 6,73 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,05 (m, 1H), 4,23 (br s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 6H), 2,88 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,61-2,48 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,97 (br s, 1H), 1,82 (br s, 1H), 1,61 (br s, 1H), 1,42 (s, 10H), 1,33-1,38 (m, 2H), 1,29 (m, 6H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

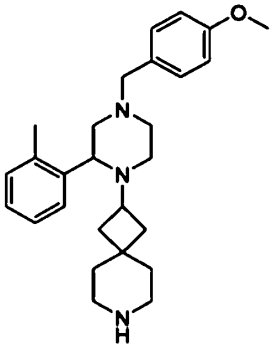
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,85 г, 1,48 ммоль) и BH_3.THF (15 мл, 14,8 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. MeOH (10 мл) добавляли в смесь осторожно и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,8 г, выход: 96%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 562,4.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 1,42 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH смеси = 9-10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (600 мг, выход: 91%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51 (br s, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,17-7,07 (m, 3H), 6,81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,55-4,28 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 6H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,41-2,13 (m, 4H), 1,79 (br s, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 4H), 1,23 (m, 6H), 1,15 (br s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,5.

Промежуточное соединение 34-1: 2-(4-(4-метоксибензил)-2-(о-толил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 34-1

Стадия 1: трет-бутил-(2-((4-метоксибензил) (2-оксо-2-(о-толил)этил)амино)этил)карбамат.

В раствор 1-бром-2-метилбензола (2,8 г, 16,39 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли n-BuLi (6,37 мл, 15,92 ммоль, 2,5 M) при -78°C и смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Затем трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-оксопиперазин-1-карбоксилат (5,0 г, 15,61 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-(2-((4-метоксибензил)(2-оксо-2-(о-толил)этил)амино)этил)карбамат (3,1 г, 7,51 ммоль, выход: 48,15%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 413,3.

Стадия 2: 1-(4-метоксибензил)-5-(о-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиразин.

Смесь трет-бутил-(2-((4-метоксибензил)(2-оксо-2-(о-толил)этил)амино)этил)карбамата (2,1 г, 5,09 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TFA (5,8 г, 50,91 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Остаток разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и добавляли Na_2CO_3 до pH 9, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении с получением 1-(4-метоксибензил)-5-(о-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиразина (1,4 г, 4,76 ммоль, неочищенное вещество) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 295,3.

Стадия 3: 1-(4-метоксибензил)-3-(о-толил)пиперазин.

В раствор 1-(4-метоксибензил)-5-(о-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиразина (1,4 г, 4,76 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (719,66 мг, 19,02 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасили посредством H_2O и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение 1-(4-метоксибензил)-3-(о-толил)пиперазин (550 мг, 1,75 ммоль, выход: 39,02%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 297,3.

Стадия 4: трет-бутил-2-(4-(4-метоксибензил)-2-(о-толил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

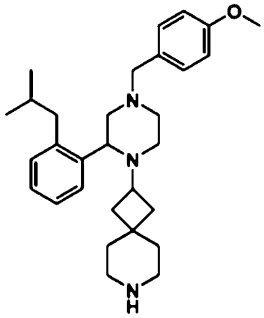
В раствор 1-(4-метоксибензил)-3-(о-толил)пиперазина (520 мг, 1,75 ммоль) и трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (419,83 мг, 1,75 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (210,7 мг, 3,15 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,12 г, 5,36 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью водн. раствора Na_2CO_3 (20 мл) и ДХМ (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-2-(4-(4-метоксибензил)-2-(о-толил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (630 мг, 1,21 ммоль, выход: 69,1%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 520,6

Стадия 5: 2-(4-(4-метоксибензил)-2-(о-толил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-(4-метоксибензил)-2-(о-толил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (630 мг, 1,21 ммоль) в HCl/MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие TFA) согласно ВЭЖХ. Остаток разбавляли с помощью H_2O (10 мл), и добавляли Na_2CO_3 до pH 9, смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение 2-(4-(4-метоксибензил)-2-(о-толил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (109 мг, 294,83 мкмоль, выход: 20,57%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,45 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 2H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 3H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 5H), 1,20-1,12 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 420,3.

Промежуточное соединение 35-1: 2-(2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 35-1

Стадия 1: трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-(2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-бромфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (0,8 г, 1,73 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (208 мг, 2,08 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,13 г, 3,46 ммоль) и $Pd(dppl)Cl_2.CH_2Cl_2$ (143 мг, 0,173 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-(2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбокс илат (0,63 г, выход: 83%) получали в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 437,3.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-(2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (0,63 г, 1,44 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pt/C (0,5 г). Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 12 ч. Раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил-2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-

карбоксилат (0,6 г, выход: 95%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 439,3.

Стадия 3: 3-(2-изобутилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазин.

В раствор трет-бутил-2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (0,6 г, 1,37 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (5 мл, 4 М). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью H_2O (50 мл) и добавляли водный раствор Na_2CO_3 до pH 9. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 3-(2-изобутилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазин (0,42 г, выход: 91%) получали в виде красного масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 339,3.

Стадия 4: трет-бутил-2-(2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

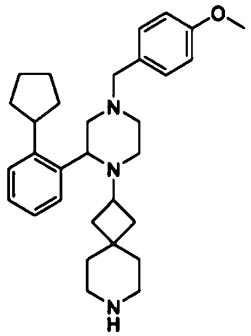
В раствор 3-(2-изобутилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (420 мг, 1,24 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (356 мг, 1,49 ммоль) и HOAc (149 мг, 2,48 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,79 г, 3,72 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) добавляли в смесь и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, выход: 58%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 562,5.

Стадия 5: 2-(2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, 0,71 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/MeOH (5 мл, 4 М). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью H_2O (50 мл) и добавляли водный раствор Na_2CO_3 до pH 9. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-(2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (300 мг, выход: 91%) получали в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,70-2,57 (m, 6H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,36-2,22 (m, 3H), 2,23-2,06 (m, 1H), 1,82-1,60 (m, 4H), 1,44-1,36 (m, 4H), 1,30-1,23 (m, 2H), 0,91 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,82 (d, J=6,4 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,3.

Промежуточное соединение 36-1: 2-(2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 36-1

Стадия 1: трет-бутил-(2-((2-(2-бромфенил)-2-оксоэтил)(4-метоксибензил)амино)этил)карбамат.

В раствор 1-бром-2-йодбензола (10 г, 35 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли i-PrMgCl.LiCl (30 мл, 1 М в ТГФ) при -70°C. После перемешивания в течение 0,5 ч. трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-оксопиперазин-1-карбоксилат (10,5 г, 33 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью добавления NH_4Cl (100 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 10/1) с получением трет-бутил-(2-((2-(2-бромфенил)-2-оксоэтил)(4-метоксибензил)амино)этил)карбамата (14 г, выход: 84%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=1,2, 8,0 Гц, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,88-6,82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,47 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,57-3,44 (m, 3H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 9H).

Стадия 2: 3-(2-бромфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазин.

В раствор трет-бутил-(2-((2-(2-бромфенил)-2-оксоэтил)(4-метоксибензил)амино)этил)карбамата (5,0 г, 10 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли TFA (25 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток растворяли в DCE (50 мл). Затем $NaBH(OAc)_3$ (2,2 г, 10 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3), затем промывали водн. раствором $NaHCO_3$ (10 мл × 2) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 3-(2-бромфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (3,5 г, выход: 99%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 361,2, 363,2.

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-бромфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор 3-(2-бромфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (3,4 г, 9,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли TEA (1,9 г, 18,8 ммоль). Затем Boc_2O (2,5 г, 11,29 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью добавления NH_4Cl (50 мл) при 0°C и затем экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 10/1) с получением трет-бутил-2-(2-бромфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (2,9 г, выход: 68%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,58 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,06 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 5,33 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,31 (s, 9H).

Стадия 4: трет-бутил-2-(2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-бромфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,17 ммоль) и 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,5 г, 2,6 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,4 г, 4,34 ммоль) и $Pd(dppl)Cl_2.CH_2Cl_2$ (180 мг, 0,217 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-2-(2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксила т (0,73 г, выход: 75%) получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 449,4.

Стадия 5: трет-бутил-2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(циклопент-1-ен-1-ил)фенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксила та (0,73 г, 1,63 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pt/C (0,5 г). Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 12 ч. Раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение трет-бутил-2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (0,7 г, выход: 96%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 451,3.

Стадия 6: 3-(2-циклопентилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазин.

В раствор трет-бутил-2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (0,89 г, 1,98 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/MeOH (5 мл, 4 M). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью H_2O (50 мл) и добавляли раствор Na_2CO_3 до pH 9. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенный органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 3-(2-циклопентилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазин (0,6 г, выход: 87%) получали в виде красного масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 351,3.

Стадия 7: трет-бутил-2-(2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор 3-(2-циклопентилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (600 мг, 1,71 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (491 мг, 2,05 ммоль) и HOAc (205 мг, 3,42 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч. $NaBH(OAc)_3$ (1,09 г, 5,13 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) добавляли в смесь и затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, выход: 71%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 574,4.

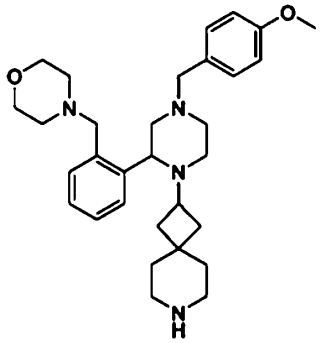
Стадия 8: 2-(2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,22 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (5 мл, 4 M). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Раствор концентрировали при пониженном

давлении. Остаток разбавляли с помощью H_2O (50 мл) и добавляли раствор Na_2CO_3 до pH 9. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 2-(2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (500 мг, выход: 87%) получали в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 4H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71-3,59 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,41-3,26 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 5H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 4H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,55-1,20 (m, 7H), 1,19-1,07 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 474,4.

Промежуточное соединение 37-1: 4-(2-(4-(4-метоксибензил)-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-2-ил)бензил)морфолин



Промежуточное соединение 37-1

Стадия 1: трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-(2-винилфенил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-бромфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,17 ммоль) и калия винилтрифторбората (406,44 мг, 3,03 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,41 г, 4,33 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (158,59 мг, 216,74 мкмоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток экстрагировали с помощью H_2O (10 мл) и EtOAc (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-(2-винилфенил)пиперазин-1-карбоксилат (800 мг, 1,96 ммоль, выход: 90,35%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,84-7,80 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,51 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-формилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-(2-винилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,96 ммоль) в ТГФ (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли K_2OsO_4. H_2O (28,86 мг, 78,33 мкмоль) и $NaIO_4$ (1,68 г, 7,83 ммоль) при 5°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3), промывали водн. раствором Na_2SO_3 (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-формилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,95 ммоль, выход: 99,52%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 411,2.

Стадия 3: трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-(2-(морфолинометил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-формилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,95 ммоль), морфолина (203,74 мг, 2,34 ммоль) AcOH (234,06 мг, 3,90 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,24 г, 5,85 ммоль) добавляли в DCE (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-(2-(морфолинометил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 830,52 мкмоль, выход: 42,62%) получали в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,73 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,27 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 3,92 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1 H), 3,75 (s, 3H), 3,57-3,47 (m, 4H), 3,45-3,28 (m, 3H), 3,07 (d, J=12,8 Гц, 1H), 2,91 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 3H), 2,23-2,16 (m, 2H), 1,30 (s, 9H).

Стадия 4: 4-(2-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-2-ил)бензил)морфолин.

Смесь трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-(2-(морфолинометил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 830,52 мкмоль) в HCl/EtOAc (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления растворителя. Остаток разбавляли с помощью H_2O (5 мл) и добавляли Na_2CO_3 до pH 9, смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение 4-(2-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-2-ил)бензил)морфолин (300 мг, 786,35 мкмоль, выход: 94,68%) получали в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 382,2.

Стадия 5: трет-бутил-2-(4-(4-метоксибензил)-2-(2-(морфолинометил)фенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

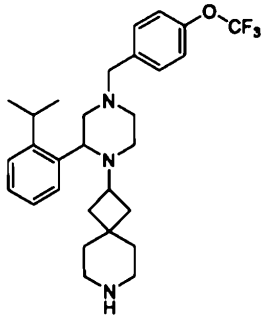
В раствор 4-(2-(4-(4-метоксибензил)пиперазин-2-ил)бензил)морфолина (300 мг, 786,35 мкмоль), трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (225,82 мг, 943,62 мкмоль), AcOH (94,44 мг, 1,57 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (499,58 мг, 2,36 ммоль) добавляли в DCE (6 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Реакционную смесь экстрагировали водным раствором Na_2CO_3 (10 мл) и ДХМ (10 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие TFA). Соединение трет-бутил-2-(4-(4-метоксибензил)-2-(2-(морфолинометил)фенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (255 мг, 421,61 мкмоль, выход: 53,62%) получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 605,4.

Стадия 6: 4-(2-(4-(4-метоксибензил)-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-2-ил)бензил)морфолин.

Смесь трет-бутил-2-(4-(4-метоксибензил)-2-(2-(морфолинометил)фенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (255 мг, 421,61 мкмоль) в ДХМ (4 мл) и TFA (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (5 мл) и добавляли водный раствор Na_2CO_3 до pH 9. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (5 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение 4-(2-(4-(4-метоксибензил)-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-2-ил)бензил)морфолин (135 мг, 267,48 мкмоль, выход: 63,44%) получали в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,83 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,66-3,50 (m, 5H), 3,39 (s, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 5H), 2,42-2,22 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,46-1,32 (m, 4H), 1,29-1,23 (m, 1H), 1,11-1,03 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 505,4.

Промежуточное соединение 39-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 39-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 2,04 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (244,77 мг, 4,08 ммоль) и 4-(трифторметокси)бензальдегид (426,21 мг, 2,24 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,3 г, 6,11 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (820 мг, выход: 64%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

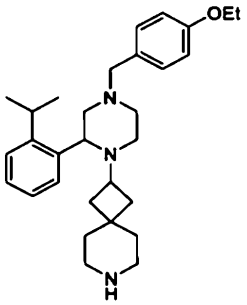
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 1,30 ммоль) и BH_3.THF (12,99 мл, 12,99 ммоль) в ТГФ перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (10 мл, концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (800 мг, 1,33 ммоль) и HCl/MeOH (15 мл, 4M) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (606 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (br s, 1H), 7,33 (br s, 2H), 7,23 (br s, 2H), 7,14 (br s, 3H), 3,71-3,27 (m, 4H), 3,07-2,85 (m, 3H), 2,61 (br s, 5H), 2,37-2,11 (m, 2H), 1,91-1,52 (m, 4H), 1,47-0,82 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 502,4.

Промежуточное соединение 40-1: 2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 40-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 2,04 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (244,77 мг, 4,08 ммоль) и 4-этоксибензальдегид (333,66 мг, 2,24 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,3 г, 6,11 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, выход: 68%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 1,39 ммоль) и BH_3.THF (13,89 мл, 13,89 ммоль) в ТГФ перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

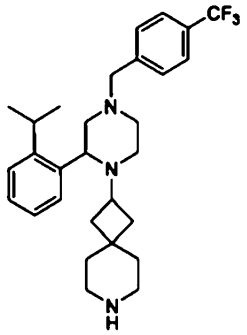
Стадия 3: 2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 1,42 ммоль) и HCl (3,56 мл, 14,24 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (562 мг, выход: 62%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (br s, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,01 (q, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,50-3,31 (m, 3H), 3,01-2,84 (m, 3H), 2,70-2,52 (m, 5H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 6H), 1,31-1,21 (m, 5H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,4.

Промежуточное соединение 41-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-

1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 41-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 1,87 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (337 мг, 5,61 ммоль) и 4-(трифторметил)бензальдегид (179 мг, 2,03 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,19 г, 5,61 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Затем насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и EtOAc (10 мл) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,2 ч. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 1/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, выход: 49%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 600,5.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

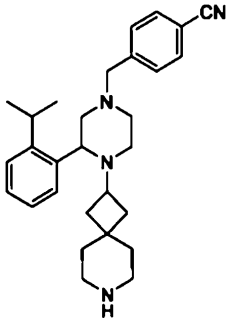
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, 0,88 ммоль) и BH_3.THF (8,8 мл, 8,8 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь гасили с помощью MeOH (10 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, выход: 80%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 586,3.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, 0,68 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После концентрации в вакууме остаток растворяли в воде (20 мл). Смесь регулировали до pH 9-10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (220 мг, выход: 66%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55-7,43 (m, 5H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 1H), 3,66-3,56 (m, 3H), 3,48-3,25 (m, 1H), 3,22-3,02 (m, 1H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 5H), 2,45-2,20 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,38-1,12 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 486,3.

Промежуточное соединение 42-1: 4-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил) метил)бензонитрил



Промежуточное соединение 42-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) и BH_3.THF (22,64 мл, 22,64 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, неочищенное вещество) в виде белого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 428,3.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(4-цианобензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

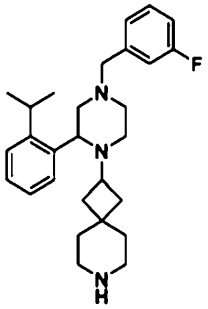
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 2,10 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (252,78 мг, 4,21 ммоль) и 4-формилбензонитрил (303,59 мг, 2,32 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,34 г, 6,31 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(4-цианобензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (270 мг, выход: 23%) в виде желтого масла.

Стадия 3: 4-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил) метил)бензонитрил.

Смесь 2-(4-(4-цианобензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (270 мг, 497,46 мкмоль) и TFA (0,38 мл, 4,97 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)бензонитри ла (102 мг, выход: 46,32%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 3H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,35 (br s, 3H), 3,02-2,83 (m, 3H), 2,72 (m, 5H), 2,59 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 3H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,30-1,23 (m, 6H), 1,13 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 443,3.

Промежуточное соединение 43-1: 2-(4-(3-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 43-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 моль) в ТГФ (20 мл) добавляли $LiAlH_4$ (0,17 г, 4,53 моль) частями при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем H_2O (10 мл) добавляли в смесь, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,9 г, выход: 94%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 428,4.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(3-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-

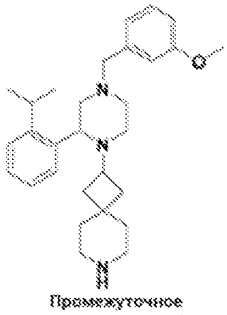
карбоксилата (0,9 г, 2,1 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли 3-фторбензальдегид (0,31 г, 2,5 ммоль) и HOAc (0,25 г, 4,2 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч. $NaBH(OAc)_3$ (0,89 г, 4,2 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли в смесь и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об/об.) = 5/1) с получением трет-бутил-2-(4-(3-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,5 г, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 536,5.

Стадия 3: 2-(4-(3-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-(3-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, 0,934 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH смеси = 9-10 посредством водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-(3-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (370 мг, выход: 91%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (br s, 1H), 7,23-7,19 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,75-2,61 (m, 5H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,81-1,73 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,48-1,37 (m, 4H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,15-1,12 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 436,3.

Промежуточное соединение 44-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 44-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

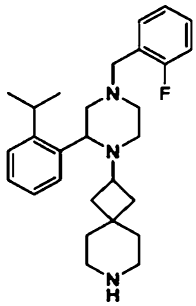
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,34 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (280 мг, 4,68 ммоль) и 3-метоксибензальдегид (477 мг, 3,51 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (991 мг, 4,68 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора Na_2CO_3 (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 50/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,3 г, 0,547 ммоль, выход 23%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, 0,547 ммоль) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл, 4 M) при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (183 мг, выход: 75%) в виде бледно-розового масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55-7,44 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,03-2,89 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 5H), 2,33-2,28 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 172-1,64 (m, 1H), 1,42-1,31 (m, 4H), 1,27-1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,2.

Промежуточное соединение 46-1: 2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 46-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) и 2-фторбензальдегид (342,88 мг, 2,76 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч., затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, выход: 96%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

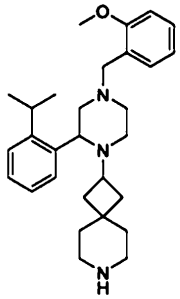
Смесь трет-бутил-2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,18 ммоль) и BH_3.THF (24,01 мл, 24,01 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,07 мг, неочищенное вещество) в виде белого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 536,4.

Стадия 3: 2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,07 мг, 2 ммоль) и HCl (4,99 мл, 19,97 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (481 мг, выход: 55,28%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46 (br s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 7,16-6,96 (m, 3H), 3,72-3,54 (m, 3H), 3,39 (br s, 1H), 3,00 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,73-2,57 (m, 6H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 4H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 436,3.

Промежуточное соединение 47-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 47-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,34 ммоль) и 2-метоксибензальдегида (477,5 мг, 3,51 ммоль) в DCE (10 мл) добавля-

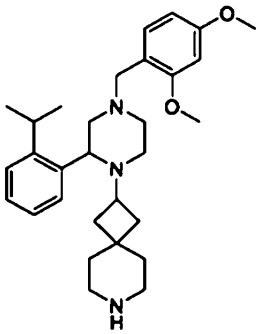
ли HOAc (280,6 мг, 4,68 ммоль). Раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,09 г, 5,14 ммоль) добавляли в указанную выше реакционную смесь и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. В реакционную смесь добавляли насыщ. раствор $NaHCO_3$ до pH 7, экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 1/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (230 мг, выход: 18%) в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (230 мг, 0,42 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (2 мл). Затем раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в водн. раствор Na_2CO_3 (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (146 мг, выход: 78%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 5H), 6,90-6,83 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67-3,58 (m, 4H), 2,99-2,71 (m, 3H), 2,65-2,60 (m, 5H), 2,32-2,25 (m, 3H), 1,69-1,60 (m, 3H), 1,35-1,25 (m, 9H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,3.

Промежуточное соединение 48-1: 2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 48-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,72 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (326,36 мг, 5,43 ммоль) и 2,4-диметоксибензальдегид (496,71 мг, 2,99 ммоль), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Раствор добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,73 мг, 8,15 ммоль), затем перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2) при PH = 9. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,72 ммоль, выход: 75%) в виде белого масла.

Стадия 2: 2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В смесь трет-бутил-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,03 ммоль) и BH_3.THF (20,28 мл, 20,28 ммоль, 1 M) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, неочищенное вещество) в виде белой смолы, которую использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной реакции.

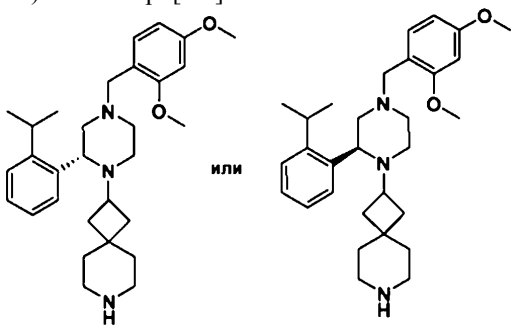
Стадия 3: 2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,08 ммоль) и HCl/MeOH (30 мл, 4M) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ для регулирования pH 9, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-

изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (651 мг, 1,36 ммоль, выход: 65,2%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (br s, 1H), 7,26-7,17 (m, 4H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,45-6,39 (m, 2H), 3,78 (m, 6H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,59-3,46 (m, 3H), 3,41 (br s, 1H), 3,07-2,83 (m, 4H), 2,75-2,54 (m, 7H), 2,42-2,16 (m, 4H), 2,00-1,61 (m, 6H), 1,28-1,23 (m, 6H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 5H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 478,3.

Промежуточное соединение 48-1a: (R или S)-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 48- 1 a

Стадия 1: трет-бутил-(R или S)-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) и 2,4-диметоксибензальдегид (564,44 мг, 3,40 ммоль), смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. В раствор добавляли $NaBH(OAc)_3$ (959,86 мг, 4,53 ммоль), перемешивали при 20°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2) при pH 9. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-(R или S)-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,13 г, выход 84%) в виде белого масла.

Стадия 2: трет-бутил-(R или S)-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

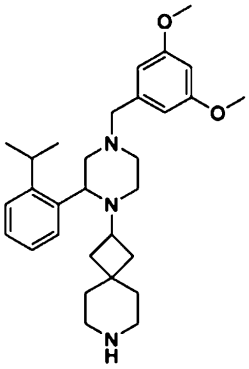
В смесь трет-бутил-(R или S)-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,13 г, 1,91 ммоль) и BH3.THF (19,09 мл, 19,09 ммоль, 1 M) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили с помощью MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R или S)-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, неочищенное вещество) в виде белой смолы, которую использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной реакции.

Стадия 3: (R или S)-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-(R или S)-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,73 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл, 4 M). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ для регулирования pH 9, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R или S)-2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (500 мг, выход: 60,5%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (br s, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,51-6,30 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (br s, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,40 (br s, 1H), 3,02-2,84 (m, 3H), 2,73-2,55 (m, 4H), 2,39-2,19 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,84-1,68 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,43-1,28 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 4H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 478,5.

Промежуточное соединение 49-1: 2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 49-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли 3,5-диметоксибензальдегид (0,56 г, 3,40 ммоль) и HOAc (0,27 г, 4,52 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч. затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,96 г, 4,52 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли в смесь, экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 1/1) с получением трет-бутил-2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, выход: 82%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,27 (s, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,94 (br s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,55 (s, 6H), 3,29-3,08 (m, 7H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 3H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,98 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

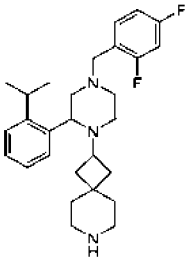
Смесь трет-бутил-2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 1,86 ммоль) и BH_3.THF (18 мл, 18,6 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. MeOH (10 мл) добавляли в смесь осторожно и концентрировали в вакууме до трет-бутил-2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,9 г, выход: 84%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 578,4.

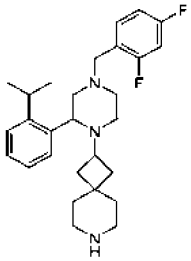
Стадия 3: 2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 1,56 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH смеси = 9-10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (550 мг, выход: 74%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (br s, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,77 (s, 6H), 3,65 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,72-2,54 (m, 5H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,93 (br s, 1H), 1,79-1,72 (m, 1 H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,41-1,29 (m, 5H), 1,26 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (br d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 478,4.

Промежуточное соединение 50-1: 2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан





Промежуточное соединение 50-1 Промежуточное соединение 50-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-

азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,72 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (326,36 мг, 5,43 ммоль) и 2,4-дифторбензальдегид (424,76 мг, 2,99 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,73 г, 8,15 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,76 ммоль, выход: 64%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

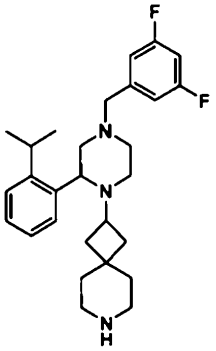
Смесь трет-бутил-2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата ((1,0 г, 1,76 ммоль) и BH_3 (19,38 мл, 19,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, неочищенное вещество), который использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной реакции.

Стадия 3: 2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,17 ммоль) и HCl/MeOH (35 мл, 4 M) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (515 мг, 1,14 ммоль, выход: 52%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46 (br s, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,85-6,72 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 3H), 3,37 (br s, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,69-2,56 (m, 5H), 2,42-2,21 (m, 4H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,44-1,28 (m, 5H), 1,25 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (br d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 454,3.

Промежуточное соединение 51-1: 2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Класс B-451

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 1,87 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (337 мг, 5,61 ммоль) и 3,5-дифторбензальдегид (292 мг, 2,06 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,19 г, 5,61 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Затем добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и EtOAc (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,2 ч. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 1/1) с получением трет-бутил-2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, выход: 50%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 568,5.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, 0,88 ммоль) и BH_3.THF (8,8 мл, 8,8 ммоль) нагревали до

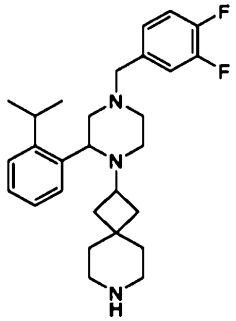
70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь гасили с помощью MeOH (10 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, выход: 80%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 554,2.

Стадия 3: 2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, 0,71 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После концентрации в вакууме остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH смеси = 9~ 10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (225 мг, выход: 70%) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,52-7,47 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 2H), 6,68-6,66 (m, 1H), 3,65-3,63 (m, 1H), 3,48-3,47 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,22-3,02 (m, 1H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 5H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,38-1,14 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 454,3.

Промежуточное соединение 52-1: 2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 52-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (880 мг, 1,99 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (239,33 мг, 3,99 ммоль) и 3,4-дифторбензальдегид (311,49 мг, 2,19 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,27 г, 5,98 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, выход: 85%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,76 ммоль) и BH_3.THF (17,61 мл, 17,61 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (750 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

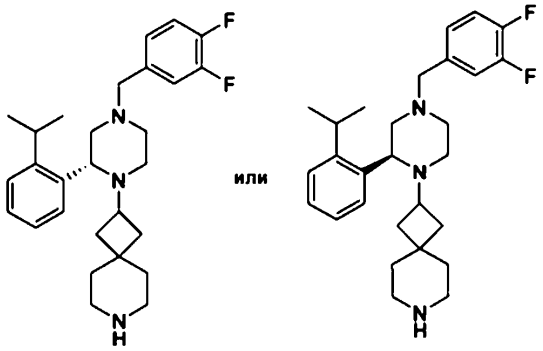
Стадия 3: 2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (750 мг, 1,35 ммоль) и HCl (3,39 мл, 13,54 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (423 мг, выход: 68%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (br s, 1H), 7,26-6,96 (m, 6H), 3,63 (m, 1H), 3,51-3,28 (m, 3H), 3,09-2,79 (m, 3H), 2,70-2,53 (m, 5H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,21-1,97 (m, 3H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,46-1,21 (m,

10H), 1,14 (br d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 454,3.

Промежуточное соединение 52-1a: (R или S)-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 52- 1 а

Стадия 1: трет-бутил-(R или S)-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) и 3,4-дифторбензальдегид (309,15 мг, 2,49 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли, перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-(R или S)-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,15 г, выход: 88%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-(R или S)-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

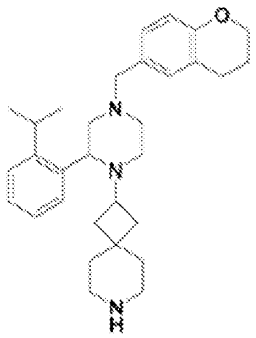
Смесь трет-бутил-(R или S)-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,15 г, 2,03 ммоль) и BH_3.THF (20,26 мл, 20,26 ммоль) в ТГФ перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили с помощью MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(R или S)-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: (R или S)-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-(R или S)-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 1,99 ммоль) и HCl (4,97 мл, 19,87 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (R или S)-2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (420 мг, выход: 47%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (br s, 1H), 7,26-7,15 (m, 3H), 7,15-7,04 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,71-2,57 (m, 4H), 2,36-2,24 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 3H), 1,82-1,55 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 5H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 454,3.

Промежуточное соединение 53-1: 2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 53-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), хроман-6-карбальдегида (404 мг, 2,49 ммоль) и AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли в указанную выше смесь частями и перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (30 мл), промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$ (30 мл). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 3/1 до 1/1) с получением трет-бутил-2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,25 г, выход: 94%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,34-7,28 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,68-6,58 (m, 1H), 6,57-6,50 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,33-3,06 (m, 6H), 2,97 (t, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,56-2,36 (m, 2H), 2,23 (t, 1H), 1,98-1,83 (m, 3H), 1,81-1,57 (m, 3 H), 1,54-1,38 (m, 11H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,25-1,17 (m, 3H), 0,95 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 588,4.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

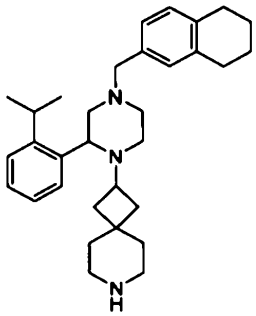
В раствор трет-бутил-2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,25 г, 2,13 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли BH_3.THF (30 мл, 30 ммоль) по каплям при 20°C. Смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством метанола (5 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,22 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 574,5.

Стадия 3: 2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,20 г, 2,09 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (20 мл, 4 M) по каплям при 20°C. Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью HCl (10 мл, 1M), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Регулировали pH водной фазы = 8 с помощью $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc/MeOH (20/1, 40 мл × 5). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (740 мг, выход: 75%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (s, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 1H), 6,92-7,04 (m, 2H), 6,70 (d, J=8,19 Гц, 1H), 4,12-4,21 (m, 2H), 3,57-3,80 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,83-3,05 (m, 3H), 2,56-2,82 (m, 7H), 2,21-2,33 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,35-1,54 (m, 4H), 1,28-1,34 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,85 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,85 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 474,4.

Промежуточное соединение 54-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 54-1

Стадия 1: 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-карбальдегид и 5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-карбальдегид.

Раствор 1,2,3,4-тетрагидронафталена (3,0 г, 22,69 ммоль) в ДХМ (50 мл) охлаждали до 0°С с помощью энергичного перемешивания, $SnCl_4$ (10,4 г, 39,94 ммоль) добавляли полностью посредством шприца, затем по каплям вводили дихлор(метокси)метан (2,61 г, 22,69 ммоль) в течение 10 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 ч. Цвет смеси становился темно-красным и затем становился желтым. Реакционную смесь гасили с помощью льда. Органическую фазу промывали водой (30 мл × 3), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-карбальдегида и 5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-карбальдегида (3,3 г, неочищенное вещество) в виде темно-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 10,39-9,83 (m, 1H), 7,67-7,56 (m, 1H), 7,34-7,20 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 1H), 1,69-3,37 (m, 8H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пи перазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат и трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) и смесь 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-карбальдегида и 5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-карбальдегида (435,35 мг, 2,72 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 20°С в течение 30 мин. $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли в указанную выше смесь частями и затем перемешивали при 20°С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (30 мл), промывали насыщ. раствором Na_2CO_3, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ, регулировали pH 8 с помощью $NaHCO_3$, концентрировали, экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пи перазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, 0,86 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,27 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,65 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,49-4,31 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 6H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,71-2,61 (m, 4H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,93 (t, 1H), 1,81-1,68 (m, 6H), 1,56-1,41 (m, 11H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,95 (d, J=6,8 Гц, 3H).

трет-Бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтале н-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (370 мг, 0,63 ммоль) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,27-7,16 (m, 3H), 7,12 (td, 1H), 7,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,96-6,81 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,30-3,04 (m, 6H), 2,94 (m, 1H), 2,73-2,57 (m, 4H), 2,36-2,10 (m, 4H), 1,90 (t, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 13H), 1,36-1,29 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,91 (d,J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пи перазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (500 мг, 0,86 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли BH_3.THF (16 мл, 16 ммоль) по каплям при 20°С. Смесь нагревали до 70°С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством метанола (5 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (488 мг, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 572,5.

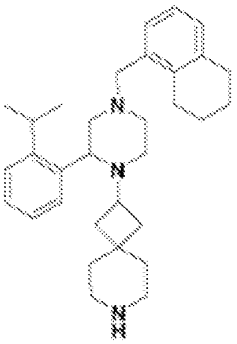
Стадия 4: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспирононан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (488 мг, 0,85 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (15 мл, 4M) по каплям при 20°С. Раствор перемешивали при 20°С в течение 2 ч. Ре-

акционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью HCl (10 мл, 1M), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Регулировали pH водной фазы = 8 с помощью $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (311 мг, выход: 77%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,99 (m, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 3H), 3,03-2,82 (m, 3H), 2,82-2,39 (m, 10H), 2,37-2,08 (m, 3H), 1,79-1,60 (m, 6H), 1,41-1,11 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 472,4.

Промежуточное соединение 55-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 55-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

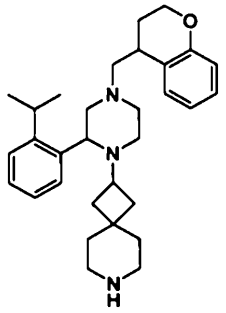
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)метил)пи перазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (370 мг, 0,63 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли BH_3.THF (12 мл, 12 ммоль) по каплям при 20°C. Смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством метанола (5 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (361 мг, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 572,5.

Стадия 2: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (361 мг, 0,63 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл, 4 M) по каплям при 20°C. Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью HCl (10 мл, 1M), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Регулировали pH водной фазы = 8 с помощью $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (245 мг, выход: 83%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,08-2,86 (m, 3H), 2,82-2,45 (m, 10H), 2,39-2,14 (m, 3H), 1,83-1,63 (m, 6H), 1,42-1,06 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 472,4. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 472,4.

Промежуточное соединение 57-1: 2-(4-(хроман-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 57-1

Стадия 1: хроман-4-карбонитрил.

В раствор хроман-4-она (2,0 г, 13,50 ммоль) в DME (20 мл) и t-BuOH (5 мл) добавляли TosMIC (пара-толуолсульфонилметилизоцианид) (11,9 г, 40,50 ммоль) и t-BuOK (4,5 г, 40,50 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением хроман-4-карбонитрила (800 мг, 5,03 ммоль, выход: 37%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 160,0.

Стадия 2: хроман-4-карбоновая кислота.

В смесь хроман-4-карбонитрила (1,6 г, 10,06 ммоль) в MeOH (30 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (2,0 г, 50,26 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. В реакционный раствор добавляли HCl (1 M) до pH 1, экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением хроман-4-карбоновой кислоты (850 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,77-12,47 (m, 1H), 7,20 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 2H).

Стадия 3: трет-бутил-2-(4-(хроман-4-карбонил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор хроман-4-карбоновой кислоты (646 мг, 3,62 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли DIEA (585 мг, 4,53 ммоль), HATU (1,03 г, 2,72 ммоль) и трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,0 г, 2,26 ммоль) добавляли при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением трет-бутил-2-(4-(хроман-4-карбонил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 1,83 ммоль, выход: 82%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 7,50-7,39 (m, 1H), 7,37-7,19 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,04-6,90 (m, 1H), 6,89-6,69 (m, 2H), 6,68-6,54 (m, 1H), 5,41-5,27 (m, 1H), 4,82-4,45 (m, 2H), 4,37-4,15 (m, 1H), 4,13-3,94 (m, 2H), 3,92-3,70 (m, 1H), 3,60-3,38 (m, 2H), 3,20 (br s, 2H), 3,09 (br s, 2H), 2,17-1,73 (m, 4H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,30-1,15 (m, 8H), 0,91-0,56 (m, 1H).

Стадия 4: трет-бутил-2-(4-(хроман-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

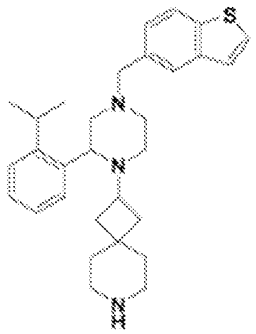
Раствор трет-бутил-2-(4-(хроман-4-карбонил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 1,83 ммоль) в BH_3.THF (20 мл, 1 M в ТГФ) 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем MeOH (10 мл) добавляли по каплям при 0°C и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(4-(хроман-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,05 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 574,4.

Стадия 5: 2-(4-(хроман-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-(хроман-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,74 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/MeOH (20 мл, 4 M) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, выливали в H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). В водную фазу добавляли насыщ. раствор Na_2CO_3 до pH 10, экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-(хроман-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (615 мг, 374,47 мкмоль, выход: 74%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,61-7,40 (m, 1H), 7,28-6,98 (m, 5H), 6,92-6,72 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 2H), 3,73-3,59 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 1H), 3,07-2,80 (m, 4H), 2,65-2,44 (m, 6H), 2,37-2,07 (m, 4H), 2,05-1,87 (m, 2H), 1,82-1,64 (m, 2H), 1,39-1,14 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 474,4.

Промежуточное соединение 58-1: 2-(4-(бензо[b]тиофен-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 58-1

Стадия 1: бензо[b]тиофен-5-карбальдегид В раствор 5-бромбензо[b]тиофена (1,0 г, 4,69 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли i-PrMgCl.LiCl (25 мл, 32,50 ммоль) при -60°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем DMF (5 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 10/1) с получением бензо[b]тиофен-5-карбальдегида (452 мг, выход: 59%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) и бензо[b]тиофен-5-карбальдегид (404,05 мг, 2,49 ммоль), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,04 ммоль, выход: 90%) в виде желтого масла.

Стадия 3: трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

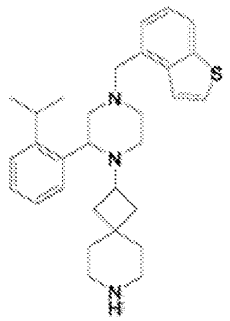
В смесь трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,04 ммоль) и BH_3.THF (20,41 мл, 20,41 ммоль) в ТГФ перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,26 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной реакции. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 574,3.

Стадия 4: 2-(4-(бензо[b]тиофен-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,26 г, 2,20 ммоль) и TFA (5,1 мл, 43,92 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие TFA) согласно ВЭЖХ. Остаток разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и добавляли Na_2CO_3 до pH 9, смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(бензо[b]тиофен-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (132 мг, 278,65 мкмоль, выход: 13%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,42 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 1H), 2,86-3,02 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,20-2,38 (m, 3H), 1,62-1,83 (m, 3H), 1,42 (br s, 4H), 1,23-1,28 (m, 4H), 1,13 (m, 4H), 0,89 (br s, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 474,3.

Промежуточное соединение 59-1: 2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 59-1

Стадия 1: бензо[b]тиофен-4-илметанол.

В раствор бензо[b]тиофен-4-карбоновой кислоты (900 мг, 5,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли LAH (383,36 мг, 10,10 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NaOH (0,8 мл, 25%) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением бензо[b]тиофен-4-илметанола (800 мг, 4,87 ммоль, выход: 96%) в виде желтого масла.

Стадия 2: бензо[b]тиофен-4-карбальдегид.

В смесь бензо[b]тиофен-4-илметанола (800 мг, 4,87 ммоль) и MnO_2 (4,24 г, 48,71 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об/об.) = от 5/1 до 2/1) с получением бензо[b]тиофен-4-карбальдегида (625 мг, 3,85 ммоль, выход: 79%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 10,29-10,20 (s, 1H), 8,39 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,58-7,46 (m, 1H).

Стадия 3: трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,72 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (326,36 мг, 5,43 ммоль) и бензо[b]тиофен-4-карбальдегид (484,86 мг, 2,99 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, $NaBH(OAc)_3$ (1,73 г, 8,15 ммоль) добавляли в раствор. Смесь перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 1,53 ммоль, выход: 56%) в виде желтого масла.

Стадия 4: трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

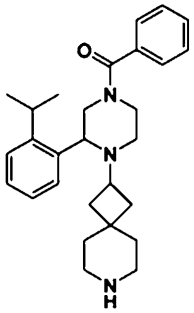
В смесь трет-бутил-2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (900 мг, 1,53 ммоль) и BH_3 (15,31 мл, 15,31 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (10 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (850 мг, неочищенное вещество), который использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: 2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь 2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (850 мг, 1,48 ммоль) и HCl (3,70 мл, 14,81 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщ. раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие TFA) согласно ВЭЖХ. Остаток разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и добавляли Na_2CO_3 до pH 9, смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (183 мг, 386,31 мкмоль, выход: 26%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,78 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 4H), 2,71-2,61 (m, 6H), 2,41-2,24 (m, 4H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,35 (m, 4H), 1,25 (br s, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 474,3.

Промежуточное соединение 60-1: (3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)(фенил)метанон



Промежуточное соединение 60-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-бензоил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 2,57 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TEA (1,04 г, 10,29 ммоль) при 25°C в течение 30 мин. Затем бензоилхлорид (723,2 мг, 5,14 ммоль) добавляли по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью ДХМ 50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 10/1) с получением трет-бутил-2-(4-бензоил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,32 ммоль, выход: 51%) в виде желтого масла.

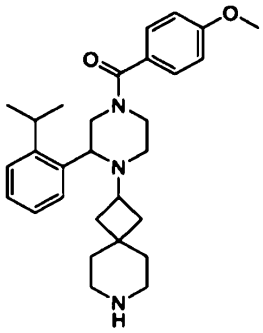
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54-7,29 (m, 6H), 7,25-7,02 (m, 3H), 4,81-4,67 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 1H), 3,83 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 3,46 (br s, 2H), 3,28-3,07 (m, 7H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 1H), 1,85-1,52 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,36-1,10 (m, 12H), 0,94 (br s, 2H).

Стадия 2: (3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)(фенил)метанон

В смесь трет-бутил-2-(4-бензоил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли TFA (3 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 45 мин. В реакционный раствор добавляли воду (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Водную фазу регулировали до pH до 9-10 с помощью насыщ. раствора Na_2CO_3. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)(фенил)метанона (390 мг, 903,59 мкмоль, выход: 68%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,83 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,57-7,30 (m, 7H), 7,22-7,09 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,41-4,79 (m, 1H), 3,63-3,39 (m, 2H), 3,21-3,07 (m, 2H), 3,07-2,83 (m, 2H), 2,75-2,49 (m, 4H), 2,31-2,13 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,42-1,15 (m, 10H), 1,06-0,81 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 432,3.

Промежуточное соединение 61-1: (3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанон



Промежуточное соединение 61-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,0 г, 4,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли BH_3.THF (30 мл, 22,5 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь гасили с помощью

MeOH (10 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,7 г, выход: 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 428,5.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

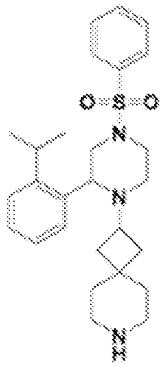
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (700 мг, 1,64 ммоль) и 4-метоксибензойной кислоты (274 мг, 1,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HATU (685 мг, 1,8 ммоль) и Et_3N (364 мг, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь выливали в H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,4 г, выход: 60%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 562,3.

Стадия 3: (3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанон

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилатина (400 мг, 0,71 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После концентрации в вакууме остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH смеси = 9~ 10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл ^{x} 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)ме танона (305 мг, выход: 93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,45-7,38 (m, 3H), 7,27-7,14 (m, 3H), 7,00-6,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 3H), 3,10-2,91 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,52-0,89 (m, 14H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,3.

Промежуточное соединение 62-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 62-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,5 г, 1,13 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли TEA (206 мг, 2,04 ммоль). После охлаждения до 0°C бензолсульфонилхлорид (300 мг, 1,7 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в воду (10 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 10/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 г, выход: 91%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 582,3.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

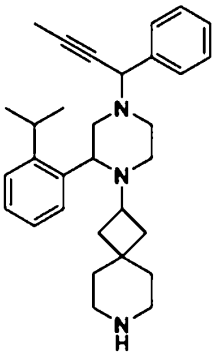
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 г, 1,03 ммоль) и BH_3.THF (5 мл, 5 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь гасили с помощью MeOH (10 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,45 г, выход: 65%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 568,2.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (450 мг, 0,79 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После концентрации в вакууме остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH смеси = 9~10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (310 мг, выход: 94%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,74-7,72 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 3H), 7,09-7,07 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,62-2,60 (m, 6H), 2,38-2,35 (m, 3H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,34-1,24 (m, 11H). MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 468,3.

Промежуточное соединение 63-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилбут-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 63-1

Стадия 1: 1-фенилбут-2-ин-1-ол.

В раствор бензальдегида (4,0 г, 37,69 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли по каплям проп-1-ин-1-ила бромид магния в ТГФ (0,5 М) (90,5 мл, 45,23 ммоль) при -70°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4, выпаривали в вакууме с получением 1-фенилбут-2-ин-1-ола (5,0 г, выход: 90%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46-7,44 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,83 (s, 3H).

Стадия 2: 1-фенилбут-2-ин-1-илметансульфонат.

В раствор 1-фенилбут-2-ин-1-ола (2,5 г, 17 ммоль) и Et_3N (5,1 г, 51 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли MsCl (2,15 г, 18,8 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь выливали в H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка (2,6 г, выход: 95%) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,0 г, 4,53 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли BH_3.THF (30 мл, 22,5 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь гасили с помощью MeOH (10 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,7 г, выход: 50%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилбут-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

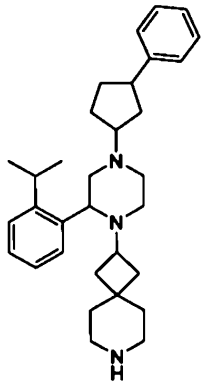
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,7 г, 1,64 ммоль) в CH_3CN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (0,68 г, 4,91 ммоль) и 1-фенилбут-2-ин-1-илметансульфонат (0,55 г, 2,46 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После концентрации в вакууме остаток растворяли в воде (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилбут-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (240 мг, выход: 27%) в виде желтого масла.

Стадия 5: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилбут-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилбут-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (240 мг, 0,43 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После концентрации в вакууме остаток растворяли в воде (10 мл). Смесь регулировали до pH 9~10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилбут-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (170 мг, выход: 73%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54-7,28 (m, 5H), 7,25-7,08 (m, 4H), 4,71-4,50 (d, 1H), 3,68-3,51 (m, 1H), 3,49-3,20 (m, 1H), 3,10-2,93 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,71-2,65 (m, 6H), 2,42-2,19 (m, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,50-1,10 (m, 11H), 1,02-0,98 (m, 2H). MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 456,4.

Промежуточное соединение 64-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 64-1

Стадия 1:3-фенилциклопентан-1-он

В раствор циклопент-2-ен-1-она (3,0 г, 36 ммоль) в толуоле (80 мл) и $CHCl_3$ (0,4 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (5,27 г, 43 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,81 г, 3,6 ммоль), PPh_3 (1,9 г, 7,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (23 г, 72 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 10/1) с получением 3-фенилциклопентан-1-она (2,8 г, выход: 48%) в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,39-7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 3,52-3,38 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,52-2,29 (m, 4H), 2,09-1,95 (m, 1H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли 3-фенилциклопентан-1-он (540 мг, 3,40 ммоль) и HOAc (0,27 г, 4,52 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч. $NaBH(OAc)_3$ (0,96 г, 4,52 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем водный раствор NH_4Cl (20 мл) добавляли в смесь, экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 1/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,66 г, выход: 50%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,27 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 7,13-7,07 (m, 2H), 5,09 (br d, J=5,25 Гц, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,44-3,10 (m, 8H), 3,09-2,88 (m, 2H), 2,82-2,65 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 1H), 2,32-2,09 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,39-1,35 (m, 2H), 1,31-1,25 (m, 6H).

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

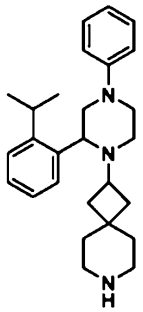
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,66 г, 1,13 ммоль) и BH_3.THF (11 мл, 11,3 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Затем MeOH (10 мл) добавляли по каплям для гашения реакционной смеси. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,6 г, выход: 93%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки. MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 572,4.

Стадия 4: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (600 мг, 1,05 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в воде (20 мл). pH смеси регулировали = 9-10 с использованием водного раствора. Na_2CO_3. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (450 мг, выход: 91%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,52 (br s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,26-7,11 (m, 7H), 3,70 (br s, 1H), 3,40 (br s, 1H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,92 (br s, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 5H), 2,39-2,25 (m, 3H), 2,23-2,03 (m, 4H), 1,98-1,85 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 3H), 1,46-1,32 (m, 5H), 1,26-1,17 (m, 6H). MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 472,5.

Промежуточное соединение 65-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 65-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксо-4-фенилпиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,7 ммоль) в DCE (150 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (2,3 г, 18,8 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (1,4 г, 9,4 ммоль), 4A MS (1,5 г) и TEA (9,5 г, 94,2 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 12 ч. в атмосфере O_2. Смесь фильтровали и концентрировали с получением а остатка, экстрагировали в помощью 1 M HCl (50 мл) и EA (20 мл × 3). Объединенный органический слой сушили и концентрировали с получением остатка, очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 20/1). Соединение трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксо-4-фенилпиперазин-1-карбоксилат (1,2 г, выход: 64%) получали в виде коричневого масла.

Стадия 2: 3-(2-изопропилфенил)-1-фенилпиперазин-2-он.

Раствор трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксо-4-фенилпиперазин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,8 ммоль) в TFA (5 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали при 27°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, экстрагировали с помощью EA (30 мл × 3) и насыщ. раствора $NaHCO_3$ (30 мл). Объединенный органический слой сушили и концентрировали с получением 3-(2-изопропилфенил)-1-фенилпиперазин-2-она (0,82 г, неочищенное вещество) в виде коричневого масла, используемого непосредственно.

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-3-оксо-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор 3-(2-изопропилфенил)-1-фенилпиперазин-2-она (820 мг, 2,8 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (666 мг, 2,8 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,2 г, 5,6 ммоль). Смесь перемешивали при 27°C в течение 10 ч. Смесь экстрагировали с помощью насыщ. раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и ДХМ (20 мл × 3) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-3-оксо-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, используемого непосредственно.

Стадия 4: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-3-оксо-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,3 ммоль) в BH_3-THF (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 10 ч. Смесь гасили посредством MeOH (10 мл) и концентрировали с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,1 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, используемого непосредственно.

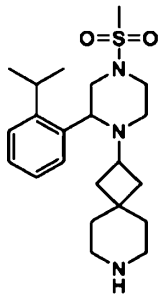
Стадия 5: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 2,2 ммоль) в TFA (3 мл) и ДХМ (6 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, очищали посредством препаративной ВЭЖХ (TFA). Соединение

2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (570 мг, выход 65%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d_4) δ ppm: 7,53 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,29-7,14 (m, 4H), 6,93 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,83 (t, J=7,3 Гц, 1H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,49 (br d, J=6,3 Гц, 1H), 3,35 (td, J=2,6 Гц, 12,2 Гц, 1H), 3,17 (td, J=2,5 Гц, 11,5 Гц, 1H), 3,03-2,91 (m, 2H), 2,85 (dd, J=10,8 Гц, 12,1 Гц, 1H), 2,68-2,48 (m, 4H), 2,39 (dt, J=3,0 Гц, 11,8 Гц, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,46-1,28 (m, 9H), 1,24 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,18-1,10 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 404,4.

Промежуточное соединение 66-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 66-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 2,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TEA (506 мг, 5,0 ммоль). После охлаждения до 0°C MsCl (340 мг, 3,0 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в водный раствор NH_4Cl (1 M, 20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 10/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,07 г, выход: 82%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,41-7,37 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,97 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,30-3,09 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,93 (br t, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,36 (m, 3H), 1,30 (m, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,07 г, 2,06 ммоль) и BH_3.THF (10 мл, 10 ммоль) нагревали до 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь гасили с помощью MeOH (10 мл). Смесь концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,8 г, выход: 80%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 506,3.

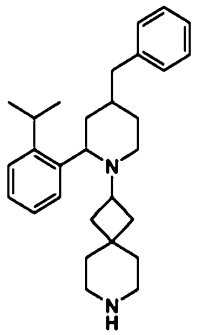
Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 1,58 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl/MeOH (10 мл).

Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После концентрации в вакууме остаток растворяли в воде (20 мл). Регулировали pH смеси = 9-10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (570 мг, выход: 89%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,45 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 1,20-1,13 (m, 3H), 1,16 (br s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 406,3.

Промежуточное соединение 67-1: 2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 67-1

Стадия 1: бензил-2-(2-изопропилфенил)-4-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

В раствор 4-метоксипиридина (1,82 г, 17 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли бензилхлорформиат (3,2 мл, 22 ммоль) по каплям при -20°C. Смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. В другую колбу добавляли магний (0,9 г, 38 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 25°C в атмосфере N_2. Небольшое количество I_2 (22 мг, 0,17 ммоль) добавляли, затем 1-бром-2-изопропилбензол (5,0 г, 25 ммоль) добавляли по каплям. Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч до полного исчезновения коричневого цвета. Полученный раствор реагента Гриньяра добавляли по каплям в указанную выше соль пиридиния при -20°C. Смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Смесь выливали в HCl (1 M, 50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 10/1) с получением бензил 2-(2-изопропилфенил)-4-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (5,5 г, выход: 92%) в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 8,23 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 4H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 5,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,37 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,22-5,11 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,06 (t, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,05 (m, 3H).

Стадия 2: бензил-2-(2-изопропилфенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат.

В раствор бензил-2-(2-изопропилфенил)-4-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (5,5 г, 0,016 ммоль) в HOAc (20 мл) добавляли цинк (10 г, 0,16 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После фильтрации смеси фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл × 2), солевым раствором (30 мл × 2). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 1/1) с получением бензил-2-(2-изопропилфенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (5,4 г, выход: 96%) в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,28 (m, 5H), 7,23-7,11 (m, 4H), 5,87 (br s, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 5,19-5,06 (m, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,35-3,11 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,59-2,46 (m, 2H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,03 (d, J=5,2 Гц, 3H).

Стадия 3: бензил-(E)-4-бензилиден-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилат.

В смесь бензилтрифенилфосфония бромида (4,44 г, 10,24 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (0,41 г, 10,24 ммоль) при 0°C несколькими порциями. После перемешивания при 25°C в течение 1 ч бензил-2-(2-изопропилфенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (3,0 г, 8,54 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в водный раствор NH_4Cl (10 мл) осторожно, экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 10/1) с получением бензил-(E)-4-бензилиден-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (0,8 г, выход: 22%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 426,4.

Стадия 4: 4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидин.

В раствор бензил-(E)-4-бензилиден-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (800 мг, 1,88 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (0,5 г). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 30°C в течение 12 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидина (450 мг, выход: 82%) в виде желтого масла, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 294,4.

Стадия 5: трет-бутил-2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Раствор 4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидина (450 мг, 1,54 ммоль), трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (611 мг, 2,3 ммоль) и AcOH (185 мг, 3,08 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (954 мг, 4,5 ммоль) добавляли частями и переме-

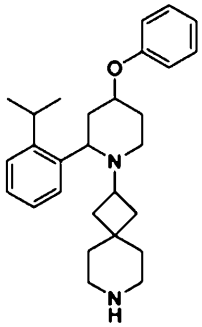
шивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением трет-бутил-2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, выход: 38%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 517,4.

Стадия 6: 2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, 0,58 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток выливали в воду (20 мл). Регулировали pH до 9-10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (TFA) с получением 2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (200 мг, выход: 83%) в виде соли TFA.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,58 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 5H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,84 (br s, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1 H), 3,07-2,93 (m, 6 H), 2,49-2,31 (m, 3H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 6H), 1,41 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,94-0,87 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 417,4.

Промежуточное соединение 68-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 68-1

Стадия 1: бензил-4-гидрокси-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилат.

В раствор бензил-2-(2-изопропилфенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,6 г, 7,4 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (0,56 г, 14,8 ммоль) несколькими порциями при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь выливали в H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 10/1) с получением бензил-4-гидрокси-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,02 г, выход: 78%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 354,4.

Стадия 2: бензил-2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин-1-карбоксилат.

В раствор бензил-4-гидрокси-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (2,02 г, 5,71 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли фенол (0,59 г, 6,59 ммоль) и PPh_3 (1,95 г, 7,42 ммоль). После охлаждения до 0°C DIAD (1,5 г, 7,42 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при 0-25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли концентрацией при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 10/1) с получением бензил-2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, выход: 61%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 430,4.

Стадия 3: 2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин.

В раствор бензил-2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,5 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (0,5 г). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм). После фильтрации смеси фильтрат концентрировали в вакууме с получением 2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидина (1,0 г, выход: 99%) в виде желтого масла, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 286,4.

Стадия 4: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор 2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидина (1,0 г, 3,39 ммоль) в DCE (20 мл) добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,8 г, 6,77 ммоль) и AcOH (410 мг, 6,77 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (2,15 г, 10,17 ммоль) добавляли частями. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20

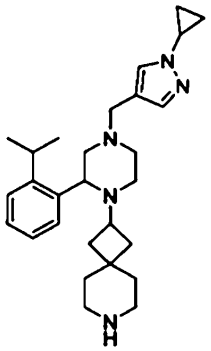
мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (400 мг, выход: 23%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 519,4.

Стадия 5: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (300 мг, 0,58 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор HCl/MeOH (10 мл, 4 M). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в H_2O (20 мл). Регулировали pH смеси = 9-10 с использованием водного раствора Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-феноксипиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (160 мг, выход: 41%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,58-7,44 (m, 1H), 7,28-7,09 (m, 5H), 7,02-6,84 (m, 3H), 4,67 (br s, 1H), 3,92 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 3,43-3,26 (m, 1 H), 3,04-2,85 (m, 2 H), 2,71-2,58 (m, 4 H), 2,55-2,47 (m, 1 H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,48-1,30 (m, 5H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,09 (m, 1H), 1,06-0,97 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 419,4.

Промежуточное соединение 70-1: 2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 70-1

Стадия 1: этил 1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбоксилат.

В смесь этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (5,0 г, 35,68 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (5,82 г, 67,79 ммоль), дипиридила (5,57 г, 35,68 ммоль), 4A MS (1,0 г) и Na_2CO_3 (7,18 г, 67,79 ммоль) в DCE (150 мл) добавляли $Cu(OAc)_2$ (6,48 г, 35,68 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. в атмосфере O_2 (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл), фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением этил-1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбоксилата (5,95 г, выход: 93%) в виде бледно-желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 181,2.

Стадия 2: (1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метанол.

В раствор этил-1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбоксилата (5,9 г, 32,74 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли LAH (1,24 г, 32,74 ммоль) частями при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь выливали в водн. раствор NaOH (4M, 50 мл), фильтровали через целит, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метанола (2,6 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 139,2.

Стадия 3: 1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбальдегид.

Смесь (1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метанола (2,6 г, 18,82 ммоль) и MnO_2 (16,36 г, 188,18 ммоль) в ДХМ (60 мл) перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли с помощью ДХМ (200 мл), фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбальдегида (2,4 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла.

Стадия 4: трет-бутил-2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопи перазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), 1-циклопропил-1H-пиразол-4-карбальдегида (462,46 мг, 3,40 ммоль) и AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли в указанную выше смесь частями и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при по-

ниженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: EA/MeOH (об./об.) = от 1/0 до 100/1) с получением трет-бутил-2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопи перазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, выход: 94%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,35-7,29 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,11 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,30-3,10 (m, 6H), 3,03 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,83-1,54 (m, 3 H), 1,52-1,40 (m, 11H), 1,36-1,33 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 3H), 1,12-1,00 (m, 4H), 0,89 (d, J=5,6 Гц, 3H).

Стадия 5: трет-бутил-2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

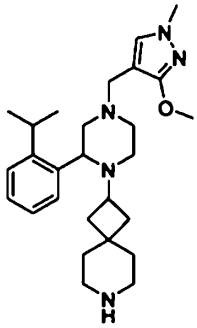
В раствор трет-бутил-2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,14 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли BH_3.THF (30 мл, 30 ммоль, 1 М в ТГФ) по каплям при 20°C. Смесь нагревали до 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством MeOH (5 мл), концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,17 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 548,5.

Стадия 6: 2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

Раствор трет-бутил-2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,17 г, 2,14 ммоль) в HCl/EtOAc (20 мл, 4 М) перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционный раствор сушили в вакууме. Остаток разбавляли с помощью HCl (1 М, 10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Водную фазу регулировали до pH =10 водным раствором Na_2CO_3, экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (507 мг, выход: 53%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,75-3,48 (m, 3H), 3,44-3,29 (m, 3H), 3,04-2,83 (m, 3H), 2,68 (m, 4H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,81-1,61 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 4H), 1,23 (d, J=7,02 Гц, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,12-1,04 (m, 3H), 1,04-0,93 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,3.

Промежуточное соединение 71-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 71-1

Стадия 1: метил-3-гидрокси-1H-пиразол-4-карбоксилат.

В раствор диметил-2-(метоксиметилен)малоната (30 г, 172,26 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли $N_2H_4.H_2O$ (8,62 г, 172,26 ммоль) по каплям при 20°C. Смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали петролейным эфиром. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением метил-3-гидрокси-1H-пиразол-4-карбоксилата (23,5 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,30 (s, 1H), 10,47-9,71 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 3,67 (s, 3H).

Стадия 2: метил-3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат.

В смесь метил-3-гидрокси-1H-пиразол-4-карбоксилата (10 г, 70,37 ммоль) и MeI (20,47 г, 144,25 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли NaH (7,04 г, 175,92 ммоль) частями при 0°C под защитой N_2. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (300 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1 л), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество разбавляли с помощью H_2O (50 мл), подвергали ультразвуку 10 мин, фильтровали. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром, сушили в вакууме с получением метил-3-метокси-

1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (4,8 г, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 8,09 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Стадия 3: (3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанол.

В раствор метил-3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилата (4,8 г, 28,21 ммоль) в ТГФ (72 мл) добавляли $LiAlH_4$ (1,07 г, 28,21 ммоль) частями при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaOH (4M, 50 мл), фильтровали через целит, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (2,7 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,16 (s, 1H) 4,47 (s, 2H) 3,92 (s, 3H) 3,72 (s, 3H).

Стадия 4: 3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид.

Смесь (3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (2,6 г, 18,29 ммоль) и MnO_2 (15,9 г, 182,90 ммоль) в ДХМ (60 мл) перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ДХМ (200 мл), фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (2,4 г, неочищенное вещество) в виде зеленого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,94-4,04 (m, 3H), 3,78 (s, 3H).

Стадия 5: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6-окс опиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), 3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегида (476,01 мг, 3,40 ммоль) и AcOH (271,97 мг, 4,53 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли в указанную выше смесь частями и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: EA/MeOH (об./об.) = от 1/0 до 100/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,16 г, выход: 91%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,31 (d, J=3,2 Гц, 2H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,46-3,03 (m, 10H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,37-2,15 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 10H), 1,34 (d, J=4,88 Гц, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 6: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

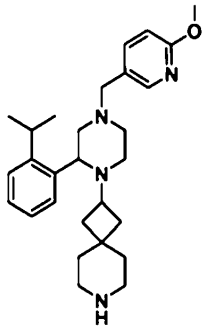
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6-окс опиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,16 г, 2,05 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли BH_3.THF (30 мл, 30 ммоль, 1 М в ТГФ) по каплям при 20°C. Смесь нагревали до 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили посредством MeOH (5 мл), концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,13 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 552,5.

Стадия 7: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пипер азин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,13 г, 2,05 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли TFA (5 мл) по каплям при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ, раствор концентрировали, регулировали pH 10 с Na_2CO_3, экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 5). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (472 мг, выход: 51%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,45 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 4H), 3,37 (m, 3H), 3,00-2,64 (m, 8H), 2,38-2,11 (m, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 4H), 1,32-1,07 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 452,4.

Промежуточное соединение 72-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 72-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,5 г, 3,4 ммоль), 6-метоксиникотинальдегида (698,7 мг, 5,1 ммоль) и AcOH (509,9 мг, 8,49 ммоль) в DCE (15 мл) перемешивали при 25°C в течение 15 мин, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли частями. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ для регулирования pH 8, экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,6 г, выход: 83%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,82 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,42 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,42 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,33-3,08 (m, 7H), 2,98 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 12H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,97 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

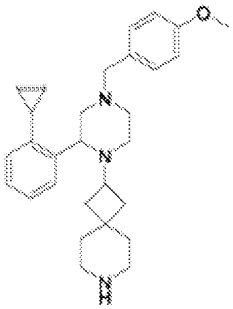
В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли BH_3.THF (10 мл). Раствор перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C затем MeOH (30 мл) добавляли по каплям при 0°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,6 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 549,5.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7 -азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,6 г, 2,92 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TFA (5 мл) при 25°C. Раствор перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (1,31 г, выход: 100%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 8,93 (br.s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24-7,11 (m, 3H), 6,76-6,68 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,61-3,44 (m, 4H), 2,95-2,83 (m, 9H), 2,30-2,20 (m, 3H), 1,91-1,57 (m, 8H), 1,27-1,13 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 449,4.

Промежуточное соединение 73-1: 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 73-1

Стадия 1: 1-бром-2-циклопропилбензол.

Смесь 1-бром-2-йодбензола (50 г, 176,74 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (45,54 г, 530,21 ммоль), K_2CO_3 (73,28 г, 530,21 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (6,64 г, 8,84 ммоль) в диоксане (500 мл) перемешивали при 75°C в течение 48 ч. в атмосфере N_2. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл), фильтровали целитом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE) с получением 1-бром-2-циклопропилбензола (28,9 г, выход: 83%) в виде бледно-желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,77 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,06-4,97 (m, 1H), 3,71 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,03 (s, 1H).

Стадия 2: трет-бутил-(2-((2-(2-циклопропилфенил)-2-оксоэтил)(4-метоксибензил)амино)этил)карбамат.

В раствор 1-бром-2-циклопропилбензола (5,07 г, 25,75 ммоль) в ТГФ (170 мл) добавляли n-BuLi (8,92 мл, 2,5 M) по каплям при -70°C. Раствор перемешивали при -70°C в течение 10 мин. Раствор трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-оксопиперазин-1-карбоксилата (5,5 г, 17,17 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли по каплям при -70°C. Раствор перемешивали при -70°C в течение 4 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 25/1 до 15/1, 0,2% ДХМ) с получением трет-бутил-(2-((2-(2-циклопропилфенил)-2-оксоэтил)(4-метоксибензил)амино)этил)карбам ата (5,2 г, выход: 69%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,37-7,31 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 7,00 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,18 (s, 1H), 3,82-3,72 (m, 7H), 3,23 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,79 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,34-2,10 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,93-0,85 (m, 2H), 0,65-0,59 (m, 2H).

Стадия 3: 3-(2-циклопропилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазин

Раствор трет-бутил-(2-((2-(2-циклопропилфенил)-2-оксоэтил)(4-метоксибензил)амино)этил)карбам ата (5,2 г, 11,86 ммоль) и TFA (15 мл) в ДХМ (45 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCE (60 мл) и $NaBH(OAc)_3$ (6,76 г, 31,91 ммоль) добавляли частями. Раствор перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Смесь выливали в водный раствор $NaHCO_3$ для регулирования pH 8, раствор экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 2/1 до EA/MeOH (об./об.) = 10/1) с получением 3-(2-циклопропилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (3,8 г, выход: 99%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57-7,49 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,86 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,67 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72-3,54 (m, 2H), 3,25-2,89 (m, 4H), 2,43 (s, 1H), 2,31-2,18 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,02-0,81 (m, 2H), 0,63-0,73 (m, 1H), 0,42-0,54 (m, 1H). MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 323,2.

Стадия 4: трет-бутил-2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор 3-(2-циклопропилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (1,5 г, 4,65 ммоль), трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,89 г, 12,10 ммоль) и $NaBH_3CN$ (877,0 мг, 13,96 ммоль) в MeOH (10 мл) и AcOH (1 мл) перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Смесь выливали в водный раствор Na_2CO_3 (20 мл) для регулирования pH 10, экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 3/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, выход: 51%) в виде желтого масла. MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 546,5.

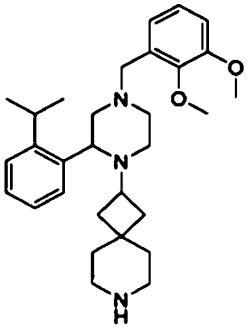
Стадия 5: 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-

азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, 2,38 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли TFA (5 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор HCl (10 мл, 1M), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические фазы отбрасывали. Водный слой регулировали до pH 10 с помощью Na_2CO_3, экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 5). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (400 мг, выход: 38%) в виде желтой смолы.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 3H), 2,75-2,60 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,55 (d, J=5,6 Гц, 1H), 1,44-1,31 (m, 5H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,59 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 446,5.

Промежуточное соединение 74-1: 2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 74-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), 2,3-диметоксибензальдегида (333 мг, 3,40 ммоль) и AcOH (339 мг, 5,66 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (959 мг, 4,53 ммоль) добавляли частями и перемешивали при 25°C в течение 11 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 50/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, выход: 74%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

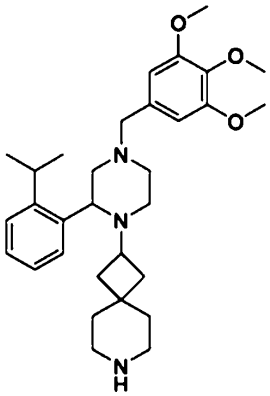
Смесь трет-бутил-2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,69 ммоль) и BH_3.THF (50 мл, 50,69 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C реакционный раствор гасили посредством MeOH (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением трет-бутил-2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 578,5.

Стадия 3: 2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, 2,25 ммоль) в растворе HCl/MeOH (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (610 мг, выход: 56%) в виде бледно-розового масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54-7,44 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,84-6,77 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,62-3,53 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 3 H), 2,75-2,60 (m, 6H), 2,39-2,22 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 3H), 1,44-1,33 (m, 4H), 1,26-1,24 (m, 3H), 1,16 (d, J=6,80 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 478,3.

Промежуточное соединение 75-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 75-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(3,4,5-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г,2,26 ммоль), 3,4,5-триметоксибензальдегида (666 мг, 3,40 ммоль) и AcOH (339 мг, 5,66 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (959 мг, 4,53 ммоль) добавляли частями и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 50/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(3,4,5-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, выход: 71%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

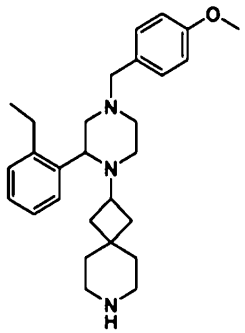
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-(3,4,5-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,61 ммоль) и BH_3.THF (48 мл, 48,25 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C смесь гасили посредством MeOH (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной реакции. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 608,5.

Стадия 3: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, 2,14 ммоль) в растворе HCl/MeOH (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (630 мг, выход: 56%) в виде бледно-розового масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54-7,46 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,56 (s, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,54-3,32 (m, 3H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 5H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 5H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 508,3.

Промежуточное соединение 76-1: 2-(2-(2-этилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 76-1

Стадия 1: 4-(4-метоксибензил)пиперазин-2-он.

Раствор пиперазин-2-она (25,0 г, 249,7 ммоль), PMBCHO (4-метоксибензальдегид) (37,4 г, 274,6 ммоль) и HOAc (30,0 г, 499,4 ммоль) в DCE (250 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (79,4 г, 374,5 ммоль) добавляли частями и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ для регулирования pH 8, экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 0/1) с получением 4-(4-метоксибензил)пиперазин-2-она (44 г, выход: 80%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,22 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,37 (brs, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,34 (t, J=4,0 Гц, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,62 (t, J=5,6 Гц, 2H).

Стадия 2: трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-оксопиперазин-1-карбоксилат.

В раствор 4-(4-метоксибензил)пиперазин-2-она (44 г, 199,7 ммоль) и DMAP (4,88 г, 39,9 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли Boc_2O (87,2 г, 399,5 ммоль) добавляли частями. Раствор перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в H_2O (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 1/1) с получением трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-оксопиперазин-1-карбоксилата (44 г, выход: 69%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,23-7,20 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,66 (t, J=5,2 Гц, 2H).

Стадия 3: трет-бутил-(2-((2-(2-этилфенил)-2-оксоэтил)(4-метоксибензил)амино)этил)карбамат.

В раствор 1-бром-2-этилбензола (5,2 г, 28,09 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли n-BuLi (9,7 мл, 2,5M) по каплям при -70°C. Раствор перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч. Раствор трет-бутил-4-(4-метоксибензил)-2-оксопиперазин-1-карбоксилата (6,0 г, 18,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям при -70°C. Раствор перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 5/1) с получением трет-бутил-(2-((2-(2-этилфенил)-2-оксоэтил)(4-метоксибензил)амино)этил)карбамата (6,5 г, выход: 81%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,40-7,21 (m, 6H), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 3,82-3,74 (m, 7H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,29-1,19 (m, 5H).

Стадия 4: 3-(2-этилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазин

Раствор трет-бутил-(2-((2-(2-этилфенил)-2-оксоэтил)(4-метоксибензил)амино)этил)карбамата (4,0 г, 9,38 ммоль) и TFA (10 мл) в ДХМ (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли путем выпаривания при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и $NaBH_3CN$ (2,95 г, 46,89 ммоль) добавляли частями. Раствор перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в водный раствор $NaHCO_3$ для регулирования pH 8, раствор экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 2/1 до EA/MeOH (об./об.) = 10/1) с получением 3-(2-этилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (2,2 г, выход: 75%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,25-7,16 (m, 5H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,18-2,96 (m, 4H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 311,3.

Стадия 5: трет-бутил-2-(2-(2-этилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор 3-(2-этилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (2,2 г, 7,09 ммоль), трет-бутил-2-оксо-7-

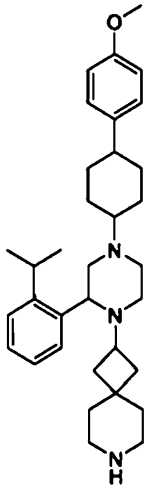
азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,87 г, 7,80 ммоль) и $NaBH_3CN$ (890,7 мг, 14,17 ммоль) в MeOH (20 мл) и AcOH (2 мл) перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Смесь выливали в водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл) для регулирования pH 8, экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-этилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, выход: 31%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 534,5.

Стадия 6: 2-(2-(2-этилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-этилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 2,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TFA (5 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор HCl (20 мл, 1 M), экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические фазы отбрасывали. Водный слой регулировали до pH 8 с помощью раствора $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-этилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (413 мг, выход: 43%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,22-7,11 (m, 5H), 6,84-6,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,52-3,45 (m, 3H), 2,99-2,61 (m, 10H), 2,27-2,10 (m, 3H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,35-1,18 (m, 6H), 1,16-1,10 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 434,4.

Промежуточное соединение 77-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 77-1

Стадия 1: 4-(4-метоксифенил)циклогексан-1-он

В раствор 4-(4-гидроксифенил)циклогексан-1-она (1,0 г, 5,26 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (2,54 г, 18,40 ммоль) и йодметан (7,64 г, 52,57 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением 4-(4-метоксифенил)циклогексан-1-она (1,05 г, выход: 98%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)-6-оксопиперазин -1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,34 ммоль), 4-(4-метоксифенил)циклогексанона (525,44 мг, 2,57 ммоль) в DCE (10 мл) и AcOH (280,86 мг, 4,68 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,49 г, 7,02 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 11 ч. Смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)-6-оксопиперазин -1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,24 г, выход: 87%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-

7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

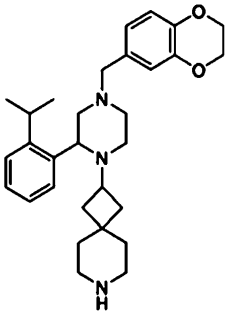
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)-6-оксопиперазин -1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,24 г, 1,97 ммоль) и BH_3.THF (19,69 мл, 19,69 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,28 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,28 мг, 2,08 ммоль) и HCl (5,21 мл, 20,78 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (885 мг, выход: 82%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51 (br s, 1H), 7,26-7,08 (m, 5H), 6,89-6,80 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 3H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,42 (br s, 1H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,95-2,74 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 4H), 2,31-2,16 (m, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,86-1,67 (m, 5H), 1,63-1,50 (m, 3H), 1,46-1,32 (m, 5 H), 1,30-1,25 (m, 4H), 1,24-1,14 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 516,3.

Промежуточное соединение 78-1: 2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 78-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль), 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегида (333 мг, 3,40 ммоль) и AcOH (339 мг, 5,66 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (959 мг, 4,53 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение 11 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 50/1 до 0/1) с получением трет-бутил-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, выход: 74%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 1,70 ммоль) и BH_3.THF (50 мл, 50,87 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C реакционный раствор гасили с помощью MeOH (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,3 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 576,5.

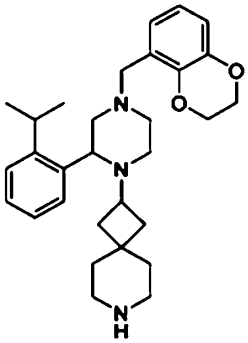
Стадия 3: 2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В смесь трет-бутил-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,25 ммоль) добавляли раствор HCl/MeOH (20

мл) при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в насыщ. раствор Na_2CO_3 (40 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (40 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (430 мг, 0,904 ммоль, выход 40%) в виде бледно-розового масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (br s, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 4,23 (s, 4H), 3,64 (m, 1H), 3,52-3,33 (m, 2H), 3,03-2,84 (m, 3H), 2,71-2,54 (m, 5H), 2,28 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,39-1,23 (m, 8H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 476,4.

Промежуточное соединение 79-1: 2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 79-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-карбонил)-2-(2-изопропилфенил)-6-ок сопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIEA (386,69 мг, 2,49 ммоль) и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-карбоновую кислоту (407,96 мг, 2,26 ммоль) при 25°C, затем HATU (336,58 мг, 2,49 ммоль) добавляли, перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-карбонил)-2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, выход: 80%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пип еразин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-карбонил)-2-(2-изопропилфенил)-6-ок сопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,1 г, 1,82 ммоль) и BH3.THF (18,22 мл, 18,22 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили с помощью MeOH (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пип еразин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 576,4.

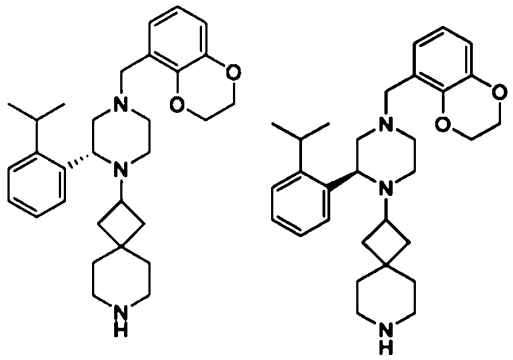
Стадия 3: 2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пип еразин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (800 мг, 1,39 ммоль) и HCl (3,47 мл, 3,47 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (213 мг, выход: 33%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (br s, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,91 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 4,23 (s, 4H), 3,67 (br s, 1H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,41 (br s, 1H), 3,03-2,83 (m, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,43-2,24 (m, 3H), 1,76 (br s, 1H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,39 (br s, 4H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 5H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 4H), 0,89 (br s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 476,5.

Промежуточное соединение 79-1a: (R)-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан и промежуточное соединение 79-1b: (S)-2-(4-

((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 79- 1 a Промежуточное соединение 79-1 b

Соединение 2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (1,3 г, 2,73 ммоль) отделяли посредством SFC (прибор: Thar SFC80 preparative SFC; колонка: DAICEL Chiralpak IE 250 × 30 мм, вн. д. 10 мкм; подвижная фаза: A для CO_2 и B для EtOH (0,1% NH_3H_2O); градиент: B% = режим изократического элюирования 54%; расход: 80 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 40°C; обратное давление системы: 100 бар).

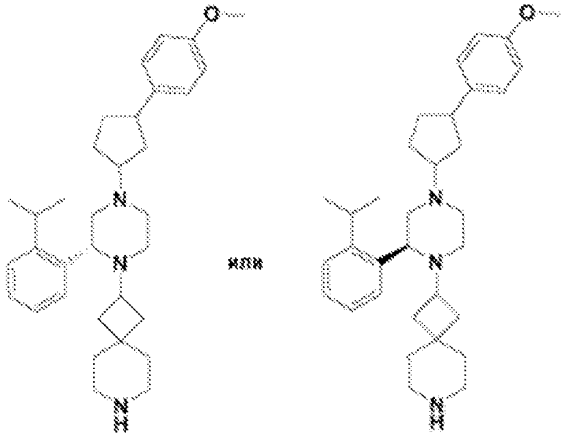
Промежуточное соединение 79-1a: Соединение (R)-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (381 мг, 800,98 мкмоль, выход: 29%, чистота: 92,6%) получали в виде желтого твердого вещества (время удержания: 2,31 мин.).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54-7,43 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 2H), 4,23 (s, 4H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,07-2,81 (m, 4H), 2,71 (br s, 1H), 2,68-2,55 (m, 4H), 2,43-2,22 (m, 3H), 2,22-2,04 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 5H), 1,27-1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^-$ 476,5.

Промежуточное соединение 79-1b: Соединение (S)-2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (272 мг, 571,83 мкмоль, выход: 21%, чистота: 96,6%) получали в виде желтого твердого вещества (время удержания: 3,13 мин.).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,52-7,42 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,91-6,90 (m, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 4,23 (s, 4H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 2H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,06-2,85 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,47-2,19 (m, 3H), 1,89-1,60 (m, 4H), 1,46-1,27 (m, 5H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 476,5.

Промежуточное соединение 80-1: 2-((2(R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 80-1

Стадия 1: 3-(4-метоксифенил)циклопентан-1-он.

В раствор циклопент-2-ен-1-она (1,0 г, 12,18 ммоль) в толуоле (50 мл) и $CHCl_3$ (0,25 мл) добавляли Cs_2CO_3 (7,94 г, 24,36 ммоль), (4-метоксифенил)бороновую кислоту (2,22 г, 14,62 ммоль), PPh_3 (638,94 мг, 2,44 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (638,94 мг, 2,44 ммоль) добавляли в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 5/1) с получением 3-(4-метоксифенил)циклопентан-1-она (1,5 г, выход: 65%) в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил-2-(2 (R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклопентил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (271,97 мг, 4,68 ммоль) и 3-(4-метоксифенил)циклопентанон (473,84 мг, 2,49 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем $NaBH(OAc)_3$ (1,44 г, 6,79 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 11 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(2 (R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклопентил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, выход: 86%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: трет-бутил-2-(2(R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

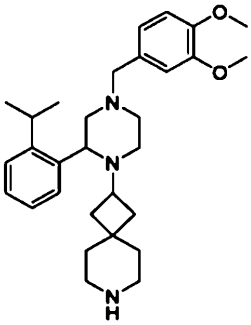
Смесь трет-бутил-2-((2R или 2S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклопентил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 1,95 ммоль) и BH_3.THF (19,49 мл, 19,49 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор гасили посредством MeOH (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2(R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, неочищенное вещество) в виде белого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: 2-(2 (R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

Смесь трет-бутил-2-((2R или 2S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,2 г, 1,99 ммоль) и HCl (4,98 мл, 19,94 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2 (R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана. (565 мг, выход: 56%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,44 (br s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 4H), 6,85-6,77 (m, 2 H), 3,74-3,68 (m, 3H), 3,50 (br s, 1H), 3,09-2,69 (m, 5H), 2,68-2,55 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,84-2,04 (m, 4H), 1,71-1,34 (m, 6H), 1,30-1,20 (m, 8H), 1,19-1,03 (m, 5H), 0,87-0,81 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 502,5.

Промежуточное соединение 81-1: 2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

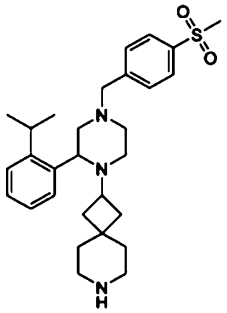


Промежуточное соединение 81-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82-6,73 (m, 2H), 3,89-3,87 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,95-2,86 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 5H), 2,29 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,38-1,27 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 1,14 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 478,5.

Промежуточное соединение 82-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(метилсульфонил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

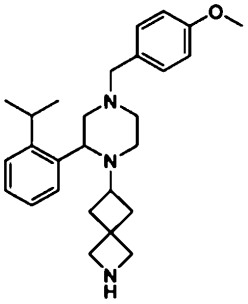


Промежуточное соединение 82-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(метилсульфонил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,87 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,58-7,45 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 3,69-3,55 (m, 3H), 3,37 (br s, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 5H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,77 (br s, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,45-1,29 (m, 5H), 1,29-1,24 (m, 4H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 496,3.

Промежуточное соединение 83-1: 6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан

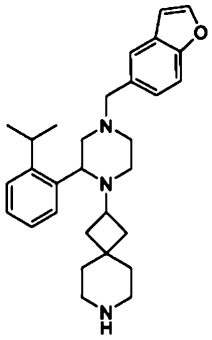


Промежуточное соединение 83-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 12-1. Соединение 6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46 (br s, 1H), 7,25-7,18 (m, 4H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,24 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (br d, J=6. 8 Гц, 3H), 0,89-0,84 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 420,5.

Промежуточное соединение 96-1: 2-(4-(бензофуран-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

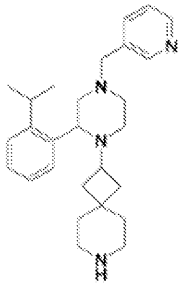


Промежуточное соединение 96-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(бензофуран-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,47-3,31 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,75-2,50 (m, 5H), 2,37-2,11 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 9H), 1,12 (br d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 458,5.

Промежуточное соединение 97-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(пиридин-3-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

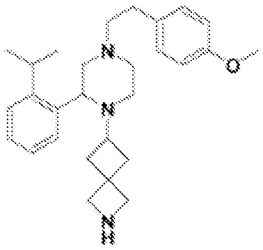


Промежуточное соединение 97-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(пиридин-3-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 8,60-8,45 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 5H), 2,38-2,17 (m, 4H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,37-1,28 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 419,5.

Промежуточное соединение 98-1: 6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан

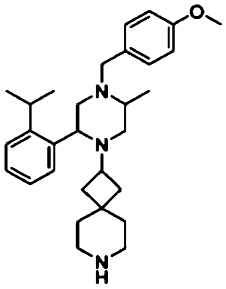


Промежуточное соединение 98-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,52 (br d, J=5,6 Гц, 1H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,31-3,54 (m, 4H), 2,95-3,07 (m, 3H), 2,70-2,80 (m, 4H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 2H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,59-1,73 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 1H), 1,25-1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 434,5.

Промежуточное соединение 99-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-5-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

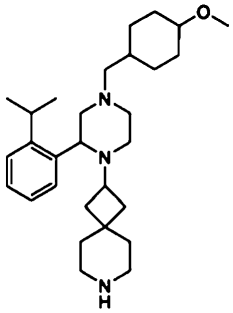


Промежуточное соединение 99-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 12-1. Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-5-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,62-7,50 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63-3,45 (m, 3H), 3,37 (br s, 1H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 5H), 1,26 (br s, 1H), 1,23 (m, 7H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,5.

Промежуточное соединение 100-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метоксициклогексил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

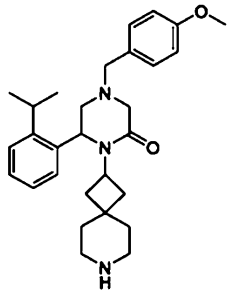


Промежуточное соединение 100-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метоксициклогексил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (br s, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 5H), 2,25 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 5H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 6H), 1,26 (m, 4H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,96-0,83 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 454,5.

Промежуточное соединение 101-1: 6-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-2-он

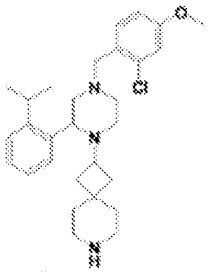


Промежуточное соединение 101-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 6-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-2-он представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,30-7,28 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,12-7,10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,78-6,75 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,63-6,61 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,96-4,94 (t, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 3,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,27 (d, J=16,4 Гц, 1H), 3,12 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 6H), 2,25 (t, 1H), 1,95-1,80 (t, 1H), 1,70-1,66 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,39-1,32 (m, 4H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,95 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,4.

Промежуточное соединение 102-1: 2-(4-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



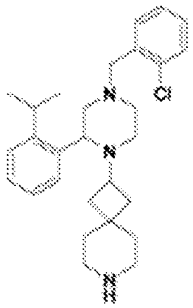
Промежуточное соединение 102-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (br s, 1H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,88 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,78-3,77 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,02-2,86 (m, 3H), 2,79-2,57 (m, 5H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,52-1,29 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 482,5.

Промежуточное соединение 103-1: 2-(4-(2-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-

азаспиро[3.5]нонан

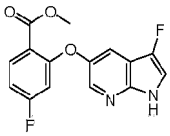


Промежуточное соединение 193-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(2-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51-7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,27-7,05 (m, 4H), 3,69 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,39 (br s, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,74-2,53 (m, 5H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,37-2,25 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,44-1,29 (m, 5H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (br d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 452,4.

Промежуточное соединение 95-1: метил-4-фтор-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоат



Стадия 1: синтез 5-бром-3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина

В раствор 5-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (15,0 г, 76,13 ммоль) в MeCN (375 мл) и AcOH (75 мл) добавляли фторирующий реагент Selectfluor (40,4 г, 114,19 ммоль) при 20°C. Раствор перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После удаления растворителя путем выпаривания в вакууме остаток выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$. Смесь регулировали до pH 8 и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 5/1) с получением 5-бром-3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10 г, неочищенное вещество), который использовали непосредственно для следующей стадии.

Стадия 2: синтез 3-фтор-5-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридина

В раствор 5-бром-3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10 г, 46,51 ммоль) в DMF (320 мл) добавляли MeONa (348,8 мл, 5,6 M) и CuBr (13,34 г, 93,01 ммоль). Смесь перемешивали при 145°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщенный раствор $NH_3.H_2O$ (500 мл, 17%) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 50/1 до 10/1) с получением 3-фтор-5-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (1,2 г), выход: 9% с двух стадий.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,03 (br, 1H), 8,12 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

Стадия 3: синтез 3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ола

В раствор 3-фтор-5-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (1,4 г, 8,43 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли BBr_3 (8,4 г, 33,7 ммоль) по каплям при -30°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в водный раствор $NaHCO_3$ (50 мл, 4 M), экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 50/1 до 10/1) с получением 3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ола (0,5 г, выход: 39%).

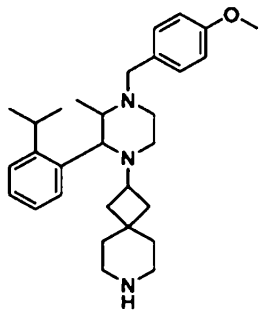
Стадия 4: синтез метил-4-фтор-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата

В раствор 3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ола (0,5 г, 3,29 ммоль) в DGDE (диметиловый эфир диэтиленгликоля) (5 мл) добавляли метил-2,4-дифторбензоат (1,13 г, 6,57 ммоль) и K_3PO_4 (1,4 г, 6,57 ммоль). Смесь перемешивали при 135°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 10/1) с получением метил-4-фтор-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата (0,35 г, выход: 35%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 8,59 (br, 1H), 8,22 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,63 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 3,89 (s, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 305,3.

Промежуточное соединение 104-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

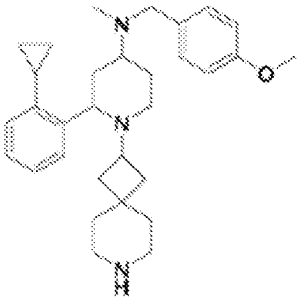


Промежуточное соединение 104-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 12-1. Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,61-7,59 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 3,92-3,91 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,84-2,82 (m, 1H), 2,77-2,75 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 4H), 2,53-2,43 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,47-1,45 (m, 1H), 1,38-1,36 (m, 4H), 1,23-1,21 (m, 4H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,5.

Промежуточное соединение 105-1: 2-(2-циклопропилфенил)-N-(4-метоксибензил)-N-метил-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пип еридин-4-амин



Промежуточное соединение 105-1

Стадия 1: бензил-2-(2-циклопропилфенил)-4-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

Небольшое количество I_2 (10 мг, катализатор) добавляли в раствор Mg (0,9 г, 38 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 25°C в атмосфере N_2, затем 1-бром-2-циклопропилбензол (5,0 г, 25 ммоль) добавляли по каплям. Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч до исчезновения коричневого цвета. Раствор реагента Гриньяра добавляли по каплям в соль пиридиния, полученную из 4-метоксипиридина (1,85 г, 0,017 моль) и бензилкарбонохлоргидрата (3,2 мл, 0,022 моль) в сухом ТГФ (50 мл) при -20°C. Смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. HCl (1 M, 50 мл) добавляли в смесь, экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 10/1) с получением бензил-2-(2-циклопропилфенил)-4-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (4,0 г, выход: 68%) в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 8,20 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 7,21-7,08 (m, 5H), 6,26 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 5,47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,20-5,11 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,72 (d, J=16,4 Гц, 1H), 1,80 (br s, 1H), 0,98-0,83 (m, 2H), 0,72-0,49 (m, 2H).

Стадия 2: бензил-2-(2-циклопропилфенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилат.

В раствор бензил-2-(2-циклопропилфенил)-4-оксо-3,4-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (4,0 г, 11,51 ммоль) в AcOH (40 мл) добавляли Zn (7,53 г, 115,14 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После фильтрации смеси фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (80 мл), органический слой промывали водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл × 2) и солевым раствором (30 мл × 2). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 1/1) с получением бензил-

2-(2-циклопропилфенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,9 г, выход: 96%) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: бензил-2-(2-циклопропилфенил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь бензил-2-(2-циклопропилфенил)-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (3,88 г, 10,88 ммоль), 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамина (1,8 г, 11,76 ммоль) и AcOH (1,31 г, 21,75 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем $NaBH(OAc)_3$ (6,91 г, 32,63 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением бензил-2-(2-циклопропилфенил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-карбокс илата (3,3 г, выход: 79%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 485,3.

Стадия 4: 2-(2-циклопропилфенил)-N-(4-метоксибензил)-N-метилпиперидин-4-амин.

В раствор бензил-2-(2-циклопропилфенил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-карбокс илата (3,3 г, 6,81 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TMSI (5,45 г, 27,24 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 35°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением 2-(2-циклопропилфенил)-N-(4-метоксибензил)-N-метилпиперидин-4-амина (1,77 г, выход: 74%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 351,3.

Стадия 5: трет-бутил-2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

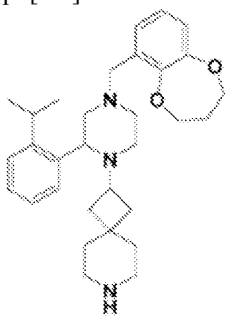
В раствор 2-(2-циклопропилфенил)-N-(4-метоксибензил)-N-метилпиперидин-4-амина (1,0 г, 2,85 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли AcOH (342,67 мг, 5,71 ммоль) и трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (750,51 мг, 3,14 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем $NaBH(OAc)_3$ (1,81 г, 8,56 ммоль) добавляли и перемешивали при 25°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (870 мг, выход: 60%) в виде желтого масла.

Стадия 6: 2-(2-циклопропилфенил)-N-(4-метоксибензил)-N-метил-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-амин

Смесь трет-бутил-2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (870 мг, 1,52 ммоль) и HCl (3,79 мл, 15,16 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-циклопропилфенил)-N-(4-метоксибензил)-N-метил-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пип еридин-4-амина (482 мг, выход: 67%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,53 (br s, 1H), 7,26-19 (m, 2H), 7,18-7,07 (m, 2H), 7,05-6,91 (m, 1H), 6,89-6,81 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 3H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,74-2,51 (m, 5H), 2,21-2,11 (m, 4H), 2,04-1,62 (m, 7H), 1,55-1,19 (m, 6H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,99-0,85 (m, 2H), 0,72-0,61 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 474,34.

Промежуточное соединение 107-1: 2-(4-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

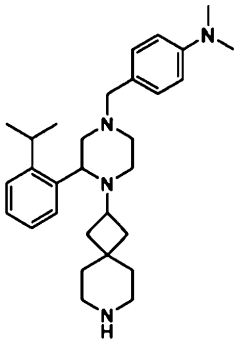


Промежуточное соединение 107-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-((3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,94-6,78 (m, 2H), 4,17-4,13 (m, 4H), 3,81-3,17 (m, 6H), 3,08-2,85 (m, 3H), 2,75-2,64 (m, 4 H), 2,44-2,10 (m, 5H), 1,83-1,59 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 4H), 1,32-1,22 (m, 5H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 490,2.

Промежуточное соединение 114-1: 4-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-N,N-диметиланилин

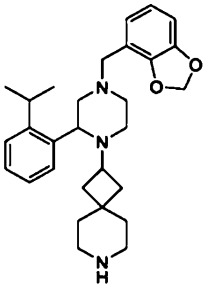


Промежуточное соединение 114-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 4-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-N,N-диметиланилин представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56-7,41 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,68 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,99-2,87 (m, 9H), 2,72-2,59 (m, 5H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,36 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16 (br d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 461,6.

Промежуточное соединение 115-1: 2-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

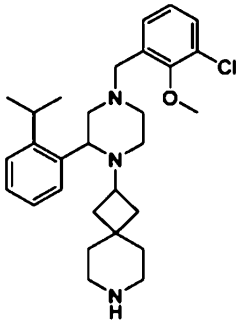


Промежуточное соединение 115-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,84-6,68 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,12-2,80 (m, 5H), 2,75-2,55 (m, 5H), 2,43-2,18 (m, 3H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,47-1,32 (m, 4H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,5.

Промежуточное соединение 119-1: 2-(4-(3-хлор-2-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

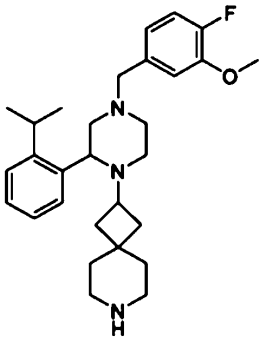


Промежуточное соединение 119-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(3-хлор-2-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,41 (br s, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,59-3,47 (m, 3H), 3,44 (br. s, 3H), 2,93-2,82 (m, 3H), 2,61-2,53 (m, 5H), 2,53-2,17 (m, 3H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,29-1,06 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 482,5.

Промежуточное соединение 121-1: 2-(4-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

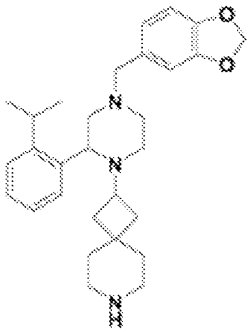


Промежуточное соединение 121-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,61-7,42 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,65-3,63 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 3H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 2H), 2,74-2,52 (m, 6H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,19-2,13 (m, 1H) 1,77 (br s, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,46-1,29 (m, 6H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 466,5.

Промежуточное соединение 122-1: 2-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

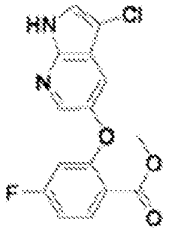


Промежуточное соединение 122-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 18-1. Соединение 2-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54-7,40 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76-6,67 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 5,87-5,66 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 1H), 3,48-3,29 (m, 3H), 2,97-2,95 (m, 1 H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,78-2,62 (m, 4H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,55-1,36 (m, 4H), 1,31-1,21 (m, 5H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,4.

Промежуточное соединение 123-1: метил-2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоат

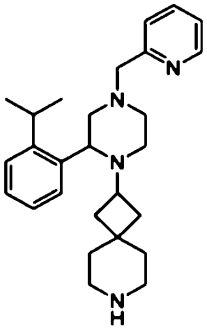


Промежуточное соединение 123-1

В смесь метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоата (10 г, 34,93 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (4,88 г, 36,68 ммоль) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в солевой раствор (500 мл), фильтровали и промывали водой (200 мл × 3). Осажденное твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме с получением неочищенного вещества. Остаток поглощали в ДХМ (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (9,3 г, выход: 83,02%) в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,13 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 3,79 (s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 321,1.

Промежуточное соединение 131-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

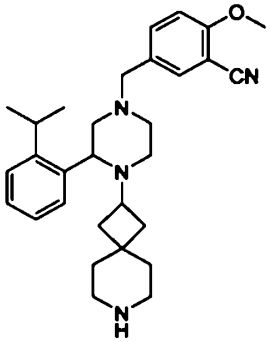


Промежуточное соединение 131-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 8,56 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,37 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 3H), 3,38 (br s, 1H), 3,00-2,98 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 3H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 2,15 (br s, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,37-1,34 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 419,2.

Промежуточное соединение 132-1: 5-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метокси бензонитрил

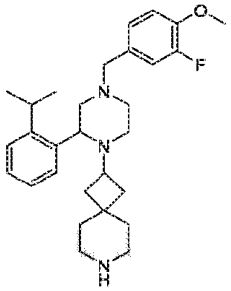


Промежуточное соединение 132-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 109-1. Соединение 5-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метокси бензонитрил представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,88 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,45 (br s, 1H), 3,35 (br s, 1H), 2,96-2,71 (m, 6H), 2,61 (s, 1H), 2,29-2,27 (m, 2H), 2,17 (br s, 1H), 1,86-1,69 (m, 3H), 1,38-1,29 (m, 4H), 1,27-1,26 (m, 2H), 1,15 (br d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 473,6.

Промежуточное соединение 134-1: 2-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

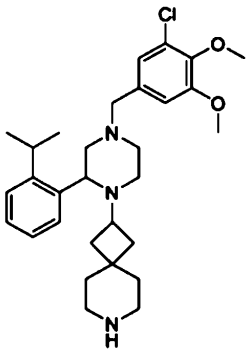


Промежуточное соединение 134-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (br s, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,97 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,90-6,82 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 3H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,51-3,26 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 3H), 2,70-2,53 (m, 5H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 5H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 466,3.

Промежуточное соединение 148-1: 2-(4-(3-хлор-4,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

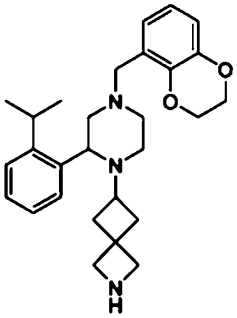


Промежуточное соединение 148-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(3-хлор-4,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой светло-желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48-7,46 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,88-3,81 (m, 7H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 3H) 3,09-2,83 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 5H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,81-1,64 (m, 1H), 1,47-1,33 (m, 4H), 1,29-1,25 (m, 4H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 512,4.

Промежуточное соединение 149-1: 6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан



Промежуточное соединение 149-1

Стадия 1: 1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

Смесь 2-(2-изопропилфенил)пиперазина (2,6 г, 12,7 ммоль), 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-карбальдегида (1,9 г, 11,6 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (4,9 г, 23,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь регулировали до pH 7 водным раствором Na_2CO_3, экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: EA) с получением 1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (3,2 г, выход: 78%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 353,3.

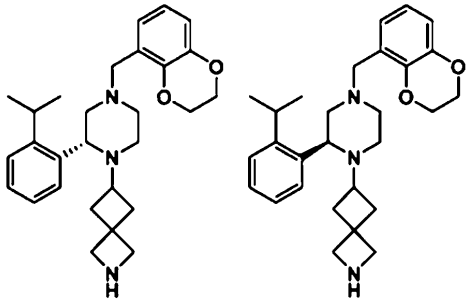
Стадия 2: трет-бутил-6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пипе разин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат.

Смесь 1-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (3,2 г, 8,97 ммоль), трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (1,9 г, 8,97 ммоль), AcOH (1,1 г, 17,9 ммоль) и $NaBH_3CN$ (1,1 г, 17,9 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Смесь регулировали до pH 7 водным раствором Na_2CO_3, экстрагировали с помощью ДХМ (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: EA) с получением трет-бутил-6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,0 г, выход: 41%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 548,5.

Стадия 3: 6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан.

Смесь трет-бутил-6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пип еразин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (2,0 г, 3,65 ммоль) в HCl/MeOH (40 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (прибор: Shimadzu LC-8A препаративная ВЭЖХ Колонка: Phenomenex luna C18 (250×70 мм, 15 мкм), подвижная фаза: A для H_2O (0,09% TFA) и B для CAN Градиент: B от 15% до 45% за 20 мин. Скорость потока: 130 мл/мин. Длина волны: 220 и 254 нм) с получением 6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептана (500 мг, выход: 31%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,6.

Промежуточное соединение 149-1a: (R)-6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан; и промежуточное соединение 149-1b: (S)-6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан



Промежуточное соединение 149- 1 a Промежуточное соединение 149-1b

Соединение 6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан (500 мг, 1,12 ммоль) отделяли посредством SFC (прибор: Waters SFC 80 preparative SFC; колонка: Chiralpak IG, 250×30 мм, вн. д. 10 мкм; подвижная фаза: A для CO_2 и B для EtOH (0,1% NH_3H_2O); градиент: B% = 30% изократический режим; скорость потока: 60 г/мин.; длина волны: 220 нм; температура колонки: 40°C; обратное давление системы: 100 бар).

Промежуточное соединение 149-1a: Соединение (R)-6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан (205 мг, 0,56 ммоль, выход: 40%, чистота: 95%) получали в виде белого твердого вещества (быстрейший пик, время удержания: 1,23 мин).

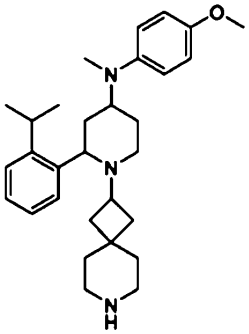
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,40-7,39 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 1H), 6,93-6,79 (m, 3H), 4,25 (s, 4H), 4,07-3,93 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,79-3,64 (m, 3H), 3,34-3,22 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 1H), 1,46-1,34 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 1,23 (br d, J=6,4 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,95-0,79 (m, 1H).

МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,5.

Промежуточное соединение 149-1b: Соединение (S)-6-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан (155 мг, 0,34 ммоль, выход: 31%, чистота: 85%) получали в виде белого твердого вещества (более медленный пик, время удержания: 1,29 мин).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51-7,40 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,80-6,69 (m, 2H), 4,23-4,22 (m, 4H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,46-3,31 (m, 2H), 3,04-2,83 (m, 4H), 2,75-2,64 (m, 2H), 2,45-2,17 (m, 3H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 3H), 1,16 (t, J=6,4 Гц, 3H), 0,66 (d, J=6,0 Гц, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,6.

Промежуточное соединение 150-1: 2-(2-изопропилфенил)-N-(4-метоксифенил)-N-метил-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-амин

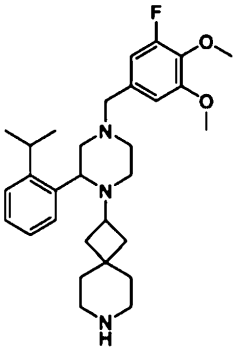


Промежуточное соединение 150-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 105-1. Соединение 2-(2-изопропилфенил)-N-(4-метоксифенил)-N-метил-1-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперидин-4-амин представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50-7,48 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,86-6,77 (m, 3H), 3,97-3,96 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 3H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,97-2,96 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,65-2,64 (m, 1H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 3H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 5H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (br s, 1H), 1,01 (d, J=6,8 Гц, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,6.

Промежуточное соединение 152-1: 2-(4-(3-фтор-4,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

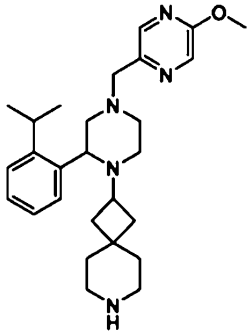


Промежуточное соединение 152-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(4-(3-фтор-4,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой светло-желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49-7,47 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,74-6,66 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 6H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,49-3,35 (m, 3H), 3,05-2,89 (m, 3H) 2,69-2,51 (m, 5H) 2,34-2,27 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 4H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 4H), 0,96-0,94 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 496,6.

Промежуточное соединение 154-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5-метоксипиразин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

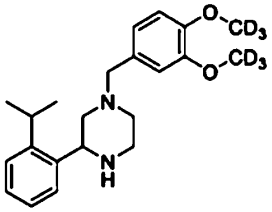


Промежуточное соединение 154-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 4-1. Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5-метоксипиразин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 8,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 8,06 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75-3,53 (m, 3H), 3,47-3,26 (m, 1H), 3,04-2,84 (m, 3H), 2,73-2,58 (m, 5H), 2,44-2,25 (m, 3H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 4H), 1,29-1,20 (m, 5H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 405,6.

Промежуточное соединение 175-1: 1-(3,4-бис(метокси-d_3)бензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин



Промежуточное соединение 176-1

Стадия 1: 3,4-бис(метокси-d_3)бензальдегид.

Смесь 3,4-дигидроксибензальдегида (1,2 г, 8,7 ммоль) и K_2CO_3 (6,0 г, 43,4 ммоль) и CD_3I (2,72 г, 19,11 ммоль) в CH_3CN (40 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. В смесь добавляли воду (20 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением 3,4-диметокси-d_3-бензальдегида (1,0 г, выход: 80%) в виде бесцветного масла.

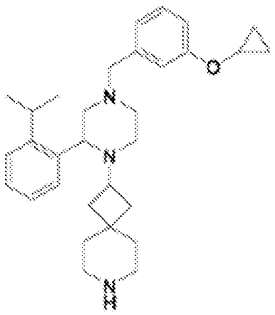
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,78 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,41 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6,99-6,97 (d, J=8,4 Гц, 2H).

Стадия 2: 1-(3,4-бис(метокси-d_3)бензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

Смесь 2-(2-изопропилфенил)пиперазина (0,5 г, 2,45 ммоль) и 3,4-диметокси-d_3-бензальдегида (0,44 г, 2,45 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,04 г, 4,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь регулировали до pH 9 с помощью раствора K_2CO_3, экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: EA) с получением 1-(3,4-диметокси-d_3-бензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (0,4 г, выход: 40%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,53-7,51 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 3H), 6,90-6,89 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 2H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 1H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,24-1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13-1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 361,2.

Промежуточное соединение 178-1: 2-(4-(3-циклопропоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

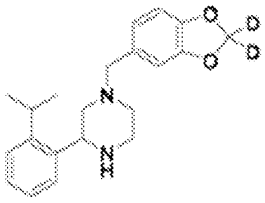


Промежуточное соединение 178-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение 2-(4-(3-циклопропоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой грязно-белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,53-7,41 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,72-2,56 (m, 5H), 2,37-2,24 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,41-1,29 (m, 5H), 1,28-1,22 (m, 4H), 1,19-1,10 (m, 4H), 0,79-0,72 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 474,3.

Промежуточное соединение 182-1: 1-((бензо[d][1,3]диоксол-5-ил-2,2-d2)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин



Промежуточное соединение 182-1

Стадия 1: бензо[d][1,3]диоксол-2,2-d2-5-карбальдегид.

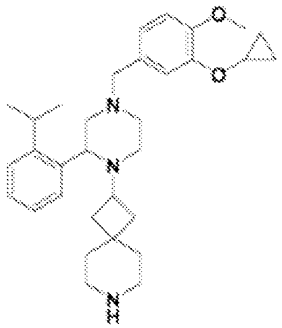
Смесь 3,4-дигидроксибензальдегида (0,5 г, 3,6 ммоль) и Cs_2CO_3 (5,9 г, 18,1 ммоль) и CD_2Cl_2 (1,0 г, 11 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 ч. В смесь добавляли воду (20 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = 5/1) с получением бензо[d][1,3]диоксол-d2-5-карбальдегида (0,5 г, выход: 92%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: 1-((бензо[d][1,3]диоксол-5-ил-2,2-d2)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

Смесь 2-(2-изопропилфенил)пиперазина (0,5 г, 2,45 ммоль) и бензо[d][1,3]диоксол-d2-5-карбальдегида (0,42 г, 2,45 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,04 г, 4,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь регулировали до pH 9 с помощью раствора K_2CO_3, экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: EA) с получением 1-((бензо[d][1,3]диоксол-5-ил-2,2-d2)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (0,47 г, выход: 74%) в виде коричневого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,59-7,57 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,82-6,75 (m, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,26-1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13-1,12 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 341,2.

Промежуточное соединение 186-1: 2-(4-(3-циклопропокси-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

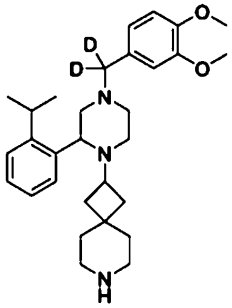


Промежуточное соединение 186-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение 2-(4-(3-циклопропокси-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56-7,43 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 3H), 3,77-7,75 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 5H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 3H), 1,41-1,29 (m, 5H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,87-0,81 (m, 2H), 0,81-0,75 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 503,4.

Промежуточное соединение 193-1: 2-(4-((3,4-диметоксифенил)метил-d2)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 193-1

Стадия 1: метил-3,4-диметоксибензоат.

В раствор 3,4-диметоксибензойной кислоты (2,0 г, 10,98 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли H_2SO_4 (3,23 г, 32,94 ммоль). Раствор перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 1/1) с получением 3,4-диметоксибензоата (2,0 г, выход: 93%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,70-7,68 (m, 1H), 7,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 3,94 (d, 6H), 3,90 (s, 3H).

Стадия 2: (3,4-диметоксифенил)метан-d_2-ол.

В раствор 3,4-диметоксибензоата (2,0 г, 10,19 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли $LiAlD_4$ (513,35 мг, 12,23 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили посредством насыщенного раствора NH_4Cl (30 мл), экстрагировали с помощью EA (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 5/1 до 2/1) с получением (3,4-диметоксифенил)метан-d_2-ола (1,3 г, выход: 79%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 6,96-6,83 (m, 3H), 4,64-4,59 (m, 1H), 3,90-3,89 (m, 6H).

Стадия 3: (3,4-диметоксифенил)метил-d_2 метансульфонат.

В раствор (3,4-диметоксифенил)метан-d_2-ола (1,3 г, 7,64 ммоль) в ДХМ (103 мл) добавляли TEA (2,32 г, 22,91 ммоль) и MsCl (1,31 г, 11,46 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3,4-диметоксифенил)метил-d_2-метансульфоната (1,9 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: трет-бутил-2-(4-((3,4-диметоксифенил)метил-d_2)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-

7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,26 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли K_2CO_3 (625,92 мг, 4,53 ммоль) и (3,4-диметоксифенил)метил-d_2 метансульфонат (618,47 мг, 2,49 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (50 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением трет-бутил-2-(4-((3,4-диметоксифенил)метил-d_2)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,835 г, выход: 62%) в виде желтого масла.

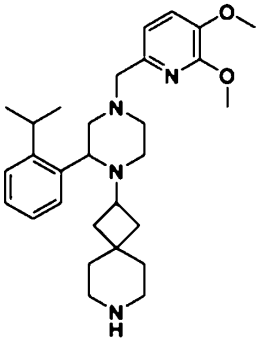
Стадия 5: 2-(4-((3,4-диметоксифенил)метил-d_2)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-((3,4-диметоксифенил)метил-d_2)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (0,835 г, 1,44 ммоль) в MeOH (3,6 мл) добавляли HCl/MeOH (3,6 мл, 4M). Раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-((3,4-диметоксифенил)метил-d_2)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (425 мг, выход: 62%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (br s, 1H), 7,24-7,09 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,84-6,74 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 6H), 3,65-3,64 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,91-2,90 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 5H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,33-1,30 (m, 5H), 1,27-1,25 (m, 3H), 1,15-1,13 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 480,4.

Промежуточное соединение 194-1:

2-(4-((5,6-диметоксипиридин-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 194-1

Стадия 1: 6-йод-2,3-диметоксипиридин.

В раствор 2-бром-6-йод-3-метоксипиридина (2,5 г, 7,96 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли MeONa (602,33 мг, 11,15 ммоль, 5,4 M) при 20°C. Раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли H_2O (50 мл), экстрагировали с помощью MTBE (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 50/1 до 10/1) с получением 6-йод-2,3-диметоксипиридина (2,5 г, выход: 85%) в виде белого масла.

Стадия 2: 5,6-диметоксипиколинальдегид.

В раствор 6-йод-2,3-диметоксипиридина (2,4 г, 9,05 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли n-BuLi (4,35 мл, 10,87 ммоль, 2,5 M) при -70°C. Раствор перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч. DMF (1,99 г, 27,16 ммоль) добавляли по каплям при -70°C. Раствор перемешивали при -70°C в течение 1,5 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 30/1 до 5/1) с получением 5,6-диметоксипиколинальдегида (1,0 г, выход: 66%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: трет-бутил-2-(4-((5,6-диметоксипиридин-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,34 ммоль) и 5,6-диметоксипиколинальдегида (390,91 мг, 2,34 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли AcOH (280,86 мг, 4,68 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (991,25 мг, 4,68 ммоль). Раствор перемеши-

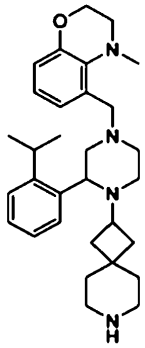
вали при 20°C в течение 12 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ до pH 7, экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии ((силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до EA) с получением трет-бутил-2-(4-((5,6-диметоксипиридин-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (790 мг, выход: 58%) в виде коричневого масла.

Стадия 4: 2-(4-((5,6-диметоксипиридин-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-2-(4-((5,6-диметоксипиридин-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (740 мг, 1,28 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли TFA (10 мл). Раствор перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в водн. раствор Na_2CO_3 (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-((5,6-диметоксипиридин-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (510 мг, выход: 83%) в виде белого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54-7,42 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,98 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,99-3,95 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,01 (d, J=9,2 Гц, 2H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,74 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,71-2,55 (m, 4H), 2,51-2,24 (m, 5H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,45-1,32 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 479,4.

Промежуточное соединение 200-1: 5-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин

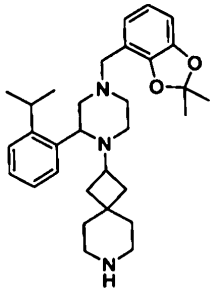


Промежуточное соединение 200-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 18-1. Соединение 5-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50 (br s, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,06 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,88 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,54 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,43-3,32 (m, 1 H), 3,07-3,03 (m, 2H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,75-2,60 (m, 6H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,31-2,20 (m, 3H), 1,76 (d, J=2,4 Гц, 1H), 1,70 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,42-1,34 (m, 4 H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 489,4

Промежуточное соединение 201-1: 2-(4-((2,2-диметилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



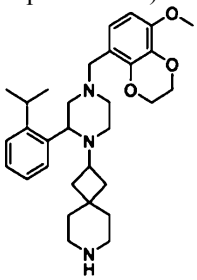
Промежуточное соединение 201-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение 2-(4-((2,2-диметилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,43 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,79-6,69 (m, 2H), 6,62 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,85-4,42 (m, 2H), 3,65 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,47-3,29 (m,

1H), 3,02-2,85 (m, 3H), 2,83-2,65 (m, 5H), 2,42-2,24 (m, 3H), 1,79 (d, J=3,6 Гц, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,52-1,41 (m, 4H), 1,35-1,29 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 490,6.

Промежуточное соединение 203-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

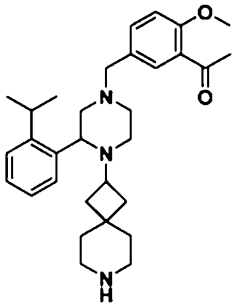


Промежуточное соединение 203-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)пипе разин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,45 (br s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,34-4,27 (m, 2H), 4,26-4,20 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,37 (br s, 1H), 3,00-2,68 (m, 8H), 2,41-2,19 (m, 3H), 1,80 (br s, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,63-1,45 (m, 4H), 1,36-1,27 (m, 1H), 1,25-1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 506,3.

Промежуточное соединение 212-1: 1-(5-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метоксифенил)этан-1-он

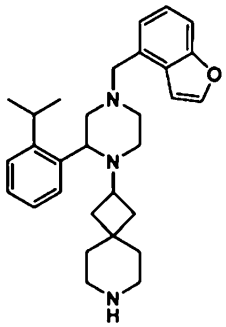


Промежуточное соединение 212-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение 1-(5-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метоксифеншфтан-1-он представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,66 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 6,89 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,38 (s, 1H), 3,04-2,86 (m, 4H), 2,64 (s, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,38-1,28 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 490,4.

Промежуточное соединение 213-1: 2-(4-(бензофуран-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



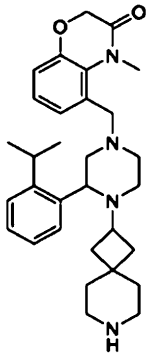
Промежуточное соединение 213-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение 2-(4-(бензофуран-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,61 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,54-7,44 (m, 1 H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 1H),

7,25-7,15 (m, 4H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,02 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,65 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 3,44-3,25 (m, 1H), 3,04-2,85 (m, 3H), 2,77-2,54 (m, 5H), 2,42-2,17 (m, 3H), 1,81-1,62 (m, 2H), 1,44-1,28 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16-1,14 (m, 1H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 458,3.

Промежуточное соединение 216-1: 5-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-метил-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он

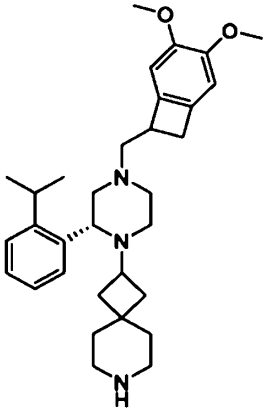


Промежуточное соединение 216-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение 5-((3-(2-изопропилфенил)-4-(7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-4-метил-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,41 (br s, 1 H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 4,51 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4,35 (d, J=14,4 Гц, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,53 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,43 (br s, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,35-3,20 (m, 2H), 2,93 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 5H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,79-1,49 (m, 3H), 1,21-1,17 (m, 5H), 1,17-1,11 (m, 3H), 1,03 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 503,4.

Промежуточное соединение 223-1: 2-((2R)-4-((3,4-диметоксибицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

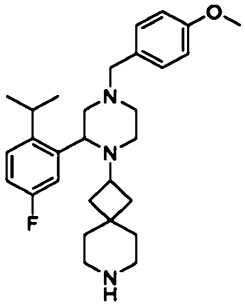


Промежуточное соединение 223-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение 2-((2R)-4-((3,4-диметоксибицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 7,46-7,44 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,19 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,69-3,66 (m, 6H), 3,63 (s, 2H), 3,56-3,46 (m, 3H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,95-2,93 (m, 2H), 2,87 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 5H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 504,3.

Промежуточное соединение 235-1: 2-(2-(5-фтор-2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

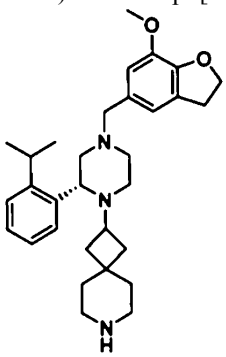


Промежуточное соединение 235-1

Соединение 2-(2-(5-фтор-2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,27-7,17 (m, 4H), 6,89-6,82 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,46-3,45 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,89-2,82 (m, 3H), 2,66-2,59 (m, 5H), 2,27-2,26 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 5H), 1,23-1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13-1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 466,2.

Промежуточное соединение 239-1: (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

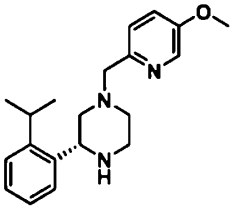


Промежуточное соединение 239-1

Соединение (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин -1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56-7,43 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 6,74 (d, J=14,8 Гц, 2H), 4,60 (t, J=8,8 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,44 (d, J=2,8 Гц, 2H), 3,18 (t, J=8,8 Гц, 2H), 3,02 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,06-2,82 (m, 3H), 2,70-2,56 (m, 5H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,15 (t, J=10,0 Гц, 1H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,41-1,29 (m, 5H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 490,3.

Промежуточное соединение 241-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин

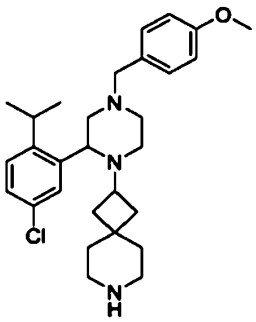


Промежуточное соединение 241-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 8,28 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 3H), 3,67 (d, J=2,0 Гц, 2H), 3,30-3,26 (m, 1 H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 326,1.

Промежуточное соединение 247-1: 2-(2-(5-хлор-2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

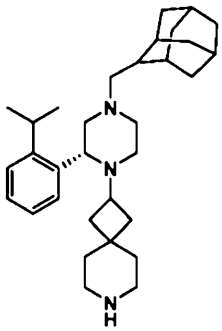


Промежуточное соединение 247-1

Соединение 2-(2-(5-хлор-2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,27 (s, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,46-3,45 (m, 2H), 2,89-2,62 (m, 8H), 2,27-2,25 (m, 2H), 1,65-1,63 (m, 4H), 1,55-1,53 (m, 4H), 1,36-1,35 (m, 2H), 1,23-1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,12-1,10 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 482,2.

Промежуточное соединение 259-1: 2-((2R)-4-(((1R,3S,5R)-адамантан-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

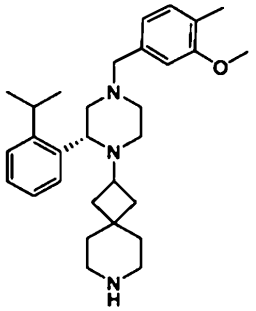


Промежуточное соединение 259-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 18-1. Соединение 2-((2R)-4-(((1R,3S,5R)-адамантан-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,41 (br s, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,40-3,23 (m, 1H), 3,01 (br s, 3H), 2,93-2,80 (m, 3H), 2,71-2,51 (m, 5H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,81-1,60 (m, 14H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 4H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 476,3.

Промежуточное соединение 260-1: (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

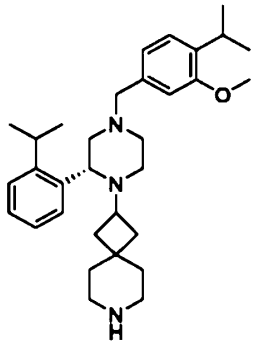


Промежуточное соединение 260-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой светло-желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,22-7,20 (m, 2H), 7,13-7,160 (m, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,76-2,59 (m, 4H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,18 (s, 4H), 1,83-1,60 (m, 4H), 1,38-1,26 (m, 8H), 1,16 (d, J=6,4 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 462,3.

Промежуточное соединение 263-1: (R)-2-(4-(4-изопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

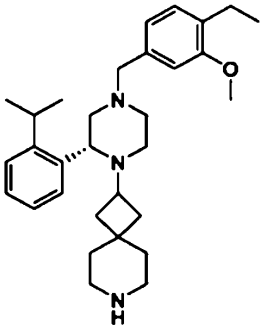


Промежуточное соединение 263-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение (R)-2-(4-(4-изопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,83-6,82 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,64-2,61 (m, 4H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,26-2,05 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,40-1,24 (m, 8H), 1,24-1,12 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 490,3.

Промежуточное соединение 265-1: (R)-2-(4-(4-этил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

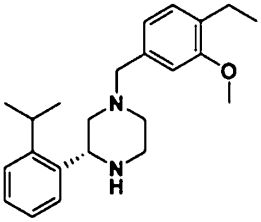


Промежуточное соединение 265-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение (R)-2-(4-(4-этил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,72-2,53 (m, 7H), 2,32-2,30 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,41-1,28 (m, 5H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,18-1,13 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 476,2.

Промежуточное соединение 268-1: (R)-1-(4-этил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

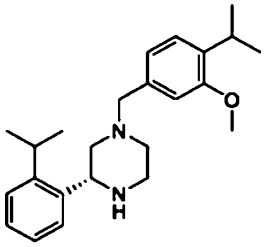


Промежуточное соединение 268-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-(4-этил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54-7,53 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,22 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,61-2,59 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20-1,12 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 353,1.

Промежуточное соединение 269-1: (R)-1-(4-изопропил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

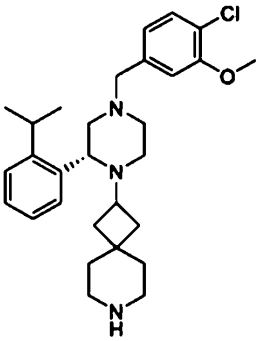


Промежуточное соединение 269-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-(4-изопропил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой бесцветное масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 7,27 (s, 4H), 6,91-6,86 (m, 2H), 4,23 (dd, J=2,0, 10,0 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,47 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,00 (t, J=10,4 Гц, 1H), 1,28-1,20 (m, 9H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 367,1.

Промежуточное соединение 276-1: (R)-2-(4-(4-хлор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

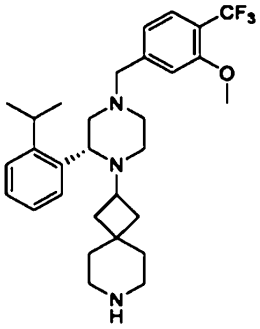


Промежуточное соединение 276-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение (R)-2-(4-(4-хлор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,52-7,43 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (br d, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 4H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,47-1,45 (m, 4H), 1,33-1,24 (m, 6H), 1,16 (s, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 482,3.

Промежуточное соединение 277-1: (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



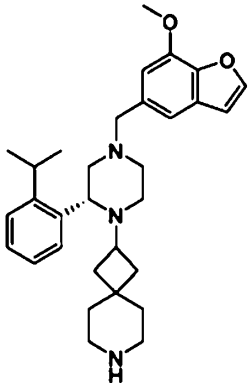
Промежуточное соединение 277-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46 (br d, J=7,6 Гц, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 2 H), 3,39 (br s, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 5H), 2,34-2,30 (m, 2H), 2,23-2,20 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 5H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 516,1.

Промежуточное соединение 280-1: (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метоксибензофуран-5-

ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

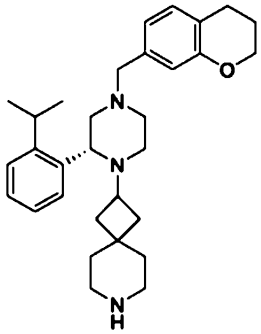


Промежуточное соединение 280-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 306-1. Соединение (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метоксибензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,59 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,69-6,68 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,43-3,28 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 3H), 2,83-2,67 (m, 5H), 2,88-2,64 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 4H), 1,37-1,30 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 488,2.

Промежуточное соединение 282-1: (R)-2-(4-(хроман-7-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

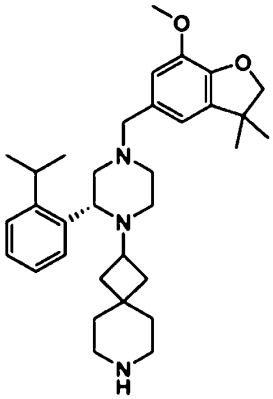


Промежуточное соединение 282-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение (R)-2-(4-(хроман-7-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55-7,40 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,95 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,52-3,33 (m, 3H), 3,00-2,86 (m, 3H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 5H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 3H), 1,72-1,62 (m, 3H), 1,41-1,28 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 474,2.

Промежуточное соединение 286-1: (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

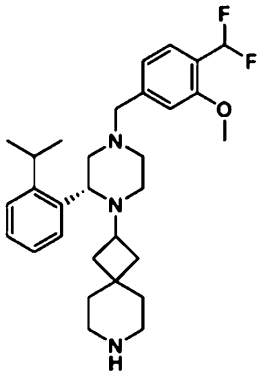


Промежуточное соединение 286-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 295-1. Соединение (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,49 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,69 (d, J=11,6 Гц, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,46-3,32 (m, 2H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 5H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,91 (br s, 3H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 3H), 1,31 (d, J=4,0 Гц, 6H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 518,3

Промежуточное соединение 287-1: (R)-2-(4-(4-(дифторметил)-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

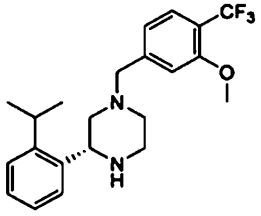


Промежуточное соединение 287-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение (R)-2-(4-(4-(дифторметил)-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50-7,45 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,05-6,77 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,53-3,52 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 5H), 2,69-2,64 (m, 5H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 5H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 498,2.

Промежуточное соединение 289-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)пиперазин

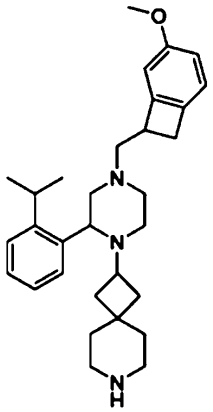


Промежуточное соединение 289-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,22 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,49-3,66 (m, 2H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 2H), 2,77-2,90 (m, 2H), 2,29-2,28 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 363,0.

Промежуточное соединение 292-1: 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метоксибицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

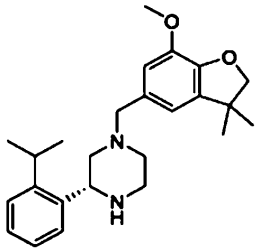


Промежуточное соединение 292-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метоксибицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)пипе разин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,27-7,52 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 6,64-6,76 (m, 2H), 3,62-3,76 (m, 5H), 2,64-3,26 (m, 8H), 2,29-2,32 (m, 8H), 0,84-1,44 (m, 14H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 474,3.

Промежуточное соединение 295-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин



Промежуточное соединение 295-1

Стадия 1: 3-йод-5-метокси-4-((2-метилаллил)окси)бензальдегид.

В раствор 4-гидрокси-3-йод-5-метоксибензальдегида (4,0 г, 14,39 ммоль) и 3-бром-2-метилпроп-1-ена (2,91 г, 21,58 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли K_2CO_3 (3,98 г, 28,77 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь выливали в H_2O (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc 30 мл (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до EA) с получением 3-йод-5-метокси-4-((2-метилаллил)окси)бензальдегида (4,5 г, выход: 94%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,82 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,17 (d, J=0,4 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Стадия 2: 7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегид.

В раствор 3-йод-5-метокси-4-((2-метилаллил)окси)бензальдегида (5,2 г, 15,66 ммоль) в DMF (20 мл) при 20°C добавляли $Pd(OAc)_2$ (1,46 г, 6,52 ммоль), K_2CO_3 (2,16 г, 15,66 ммоль), HCOONa (1,02 г, 15 ммоль) и TBAB (бромид тетрабутиламмония) (4,21 г, 13,05 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь выливали в H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до EA) с получением 7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегида (770 мг, выход: 23%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,83 (s, 1H), 7,31 (d, J=3,2 Гц, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

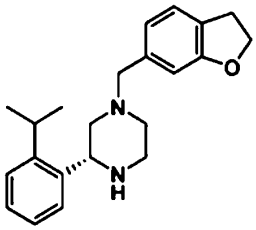
Стадия 3: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин.

В раствор 7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегида (470 мг, 2,28 ммоль) и (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (512,17 мг, 2,51 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (965,99 мг, 4,56 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до EA) с получением (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазина (527 мг, выход: 58%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27-7,15 (m, 3H), 6,78-6,66 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,22 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,42 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,64-2,46 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,01 (br s, 1H), 1,32 (d, J=2,8 Гц, 6H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 395,2.

Промежуточное соединение 297-1: (R)-1-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

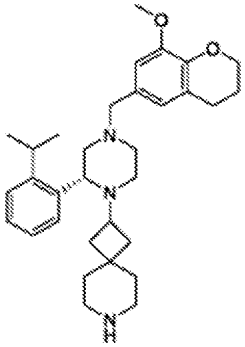


Промежуточное соединение 297-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой бесцветное масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,88-6,77 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,22-2,20 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 337,1.

Промежуточное соединение 299-1: (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метоксихроман-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

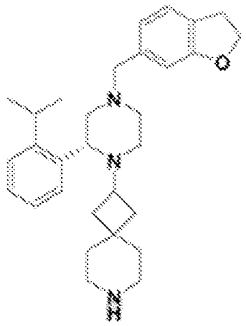


Промежуточное соединение 299-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 312-1. Соединение (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метоксихроман-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54-7,44 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 3H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,74 (br t, J=6,4 Гц, 2H), 2,70-2,61 (m, 4H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,20-2,05 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 6H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 6H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 504,3.

Промежуточное соединение 304-1: (R)-2-(4-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан

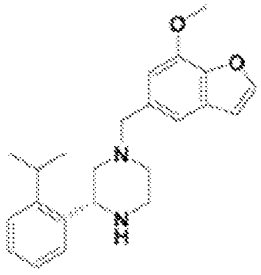


Промежуточное соединение 304-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 149-1. Соединение (R)-2-(4-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан представляло собой белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (s, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 2H), 4,54 (t, J=8,8 Гц, 2H), 3,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,52-3,32 (m, 3H), 3,17-3,13 (m, 2H), 3,01-2,86 (m, 3H), 2,69-2,52 (m, 5H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,18 (t, J=10,4 Гц, 1H), 1,75 (d, J=3,2 Гц, 1H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,41-1,27 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (br d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 460,2.

Промежуточное соединение 306-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метоксибензофуран-5-ил)метил)пиперазин



Промежуточное соединение 306-1

Стадия 1: 4-гидрокси-3-метокси-5-((триметилсилил)этинил)бензальдегид.

В раствор 4-гидрокси-3-йод-5-метоксибензальдегида (10 г, 35,97 ммоль) и этинилтриметилсилана (5,65 г, 57,54 ммоль) в ТГФ (100 мл) и ТЕА (20 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,26 г, 1,80 ммоль) и CuI (684 мг, 3,60 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью ТГФ (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением 4-гидрокси-3-метокси-5-((триметилсилил)этинил)бензальдегида (7 г, выход: 78%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 10,50 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,56 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 0,23-0,22 (m, 9H).

Стадия 2: 7-метоксибензофуран-5-карбальдегид.

В раствор 4-гидрокси-3-метокси-5-((триметилсилил)этинил)бензальдегида (3,0 г, 12,08 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли TBAF (15 мл, 15,34 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением 7-метоксибензофуран-5-карбальдегида (1,0 г, выход: 46%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,94 (s, 1H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,83 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

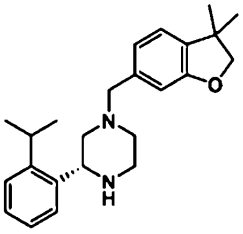
Стадия 3: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метоксибензофуран-5-ил)метил)пиперазин.

В раствор 7-метоксибензофуран-5-карбальдегида (700,0 мг, 3,97 ммоль) и (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (893,0 мг, 4,37 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,1 г, 9,93 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью водного раствора $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1 до EA/MeOH (об./об.) = 5/1) с получением (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метоксибензофуран-5-ил)метил)пиперазина (744 мг, выход: 51%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H),

7,19-7,15 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,71 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,24 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,14 (d, J=5,2 Гц, 2H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,30-2,27 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,10 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 365,1.

Промежуточное соединение 311-1: (R)-1-((3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

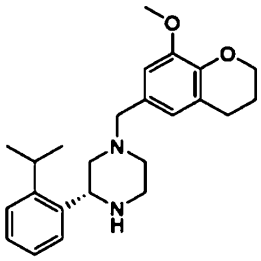


Промежуточное соединение 311-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-((3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55-7,53 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,01 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 3H), 3,60-3,55 (m, 1H), 350-3,44 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,91 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,84 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,32 (d, J=2,0 Гц, 6H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 365,2.

Промежуточное соединение 312-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((8-метоксихроман-6-ил)метил)пиперазин



Промежуточное соединение 312-1

Стадия 1: 3-(4-бром-2-метоксифенокси)пропановая кислота. В раствор 4-бром-2-метоксифенола (5,0 г, 24,63 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли NaH (5,1 г, 28,06 ммоль, 60 вес.%) при 20°C. После перемешивания при 25°C в течение 30 мин. 3-бромпропановую кислоту (9,0 г, 59,10 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли по каплям при 25°C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. В смесь добавляли воду (200 мл) и 1н. HCl (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 3-(4-бром-2-метоксифенокси)пропановой кислоты (2,2 г, выход: 33%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,04-7,01 (m, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,28 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,90 (t, J=6,4 Гц, 2H).

Стадия 2: 6-бром-8-метоксихроман-4-он.

В раствор 3-(4-бром-2-метоксифенокси)пропановой кислоты (3,0 г, 10,91 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли оксалилхлорид (2,8 г, 21,81 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 30 мин. смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл), $AlCl_3$ (2,9 г, 21,81 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. В смесь добавляли воду, экстрагировали с помощью ДХМ, органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 6-бром-8-метоксихроман-4-она (2,6 г, выход: 93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,63 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,13 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,65-4,60 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,86-2,82 (m, 2H).

Стадия 3: 6-бром-8-метоксихроман.

В раствор 6-бром-8-метоксихроман-4-она (2,6 г, 10,11 ммоль) в AcOH (150 мл) добавляли порошок цинка (16,5 г, 252,84 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в H_2O (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водным раствором $NaHCO_3$, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 6-бром-8-метоксихромана (2,2 г, выход: 90%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 6,81 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,76 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,04-1,97 (m, 2H).

Стадия 4: 8-метоксихроман-6-карбальдегид.

В раствор 6-бром-8-метоксихромана (1,0 г, 4,11 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли n-BuLi (3,3 мл, 8,23 ммоль, 2,5н.) при -70°C. После перемешивания при -70°C в течение 5 мин. DMF (601 мг, 8,23 ммоль) добавляли по каплям при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Смесь выливали в водный раствор NH_4Cl (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 5/1) с получением 8-метоксихроман-6-карбальдегида (520 мг, выход: 66%) в виде желтого твердого вещества.

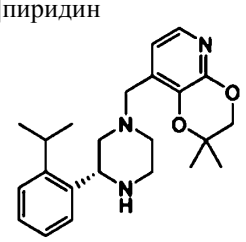
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,81 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,37 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,87 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H).

Стадия 5: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((8-метоксихроман-6-ил)метил)пиперазин.

В раствор 8-метоксихроман-6-карбальдегида (640 мг, 3,33 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин (700 мг, 3,43 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (2,1 г, 9,99 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. В смесь добавляли водный раствор Na_2CO_3 до pH 8-9, экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1 до EA) с получением (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((8-метоксихроман-6-ил)метил)пиперазина (925 мг, выход: 73%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,30-4,21 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,30 (s, 1H), 2,08-1,92 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 381,2.

Промежуточное соединение 313-1: (R)-8-((3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин

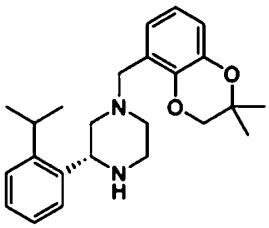


Промежуточное соединение 313-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-8-((3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин представляло собой бесцветное масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,77 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,05 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=2,0, 10,0 Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,98-3,83 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,30 (td, J=6,8, 13,6 Гц, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,86 (br t, J=10,8 Гц, 2H), 2,37 (dt, J=4,4, 10,8 Гц, 1H), 2,17 (t, J=10,8 Гц, 1H), 1,32 (d, J=5,6 Гц, 6H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 382,1.

Промежуточное соединение 315-1: (R)-1-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

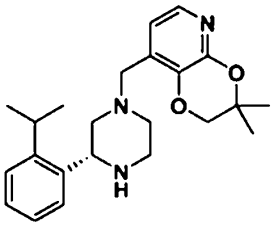


Промежуточное соединение 315-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,53 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 4,28 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,79-3,61 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,32 (d, J=1,6 Гц, 6H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 381,1.

Промежуточное соединение 316-1: (R)-8-((3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин

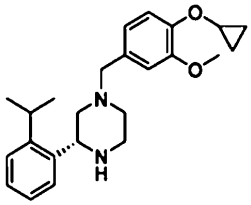


Промежуточное соединение 316-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-8-((3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)метил)-3,3-диметил-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,78-7,77 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,27-7,13 (m, 3H), 7,01-7,00 (m, 1H), 4,25-4,24 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,30-3,28 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,37 (s, 6H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 382,2.

Промежуточное соединение 321-1: (R)-1-(4-циклопропокси-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

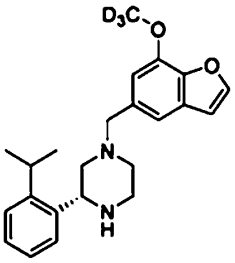


Промежуточное соединение 321-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-(4-циклопропокси-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,49-3,45 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,05-1,88 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 1H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,87-0,82 (m, 2H), 0,75-0,80 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 381,1.

Промежуточное соединение 322-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-(метокси-d_3)бензофуран-5-ил)метил)пиперазин



Промежуточное соединение 322-1

Стадия 1: 7-гидроксибензофуран-5-карбальдегид.

В раствор 7-метоксибензофуран-5-карбальдегида (2,0 г, 11,35 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли BBr_3 (5,69 г, 22,71 ммоль) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. В смесь добавляли воду (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3), органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 1/1) с получением 6-бром-8-метоксихроман-4-она (0,34 г, выход: 18%) в виде белого твердого вещества. 7-гидроксибензофуран-5-карбальдегид.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 10,01 (s, 1H), 7,80-7,80 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,93 (d, J=2,0 Гц, 1H),

5,70 (br s, 1H).

Стадия 2: 7-(метокси-d_3)бензофуран-5-карбальдегид.

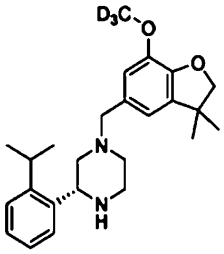
В раствор 7-гидроксибензофуран-5-карбальдегида (0,34 г, 2,10 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли K_2CO_3 (579 мг, 4,19 ммоль) и CD_3I (1,52 г, 10,48 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь выливали в H_2O (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 7-(метокси-d_3)бензофуран-5-карбальдегида (0,43 г, неочищенное вещество) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 180,2.

Стадия 3: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-(метокси-d_3)бензофуран-5-ил)метил)пиперазин.

В раствор (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (490 мг, 2,40 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 7-(метокси-d_3)бензофуран-5-карбальдегид (430 мг, 2,40 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,27 г, 6,00 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. В смесь добавляли водный раствор Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии ((силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до EA) с получением (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-d_3-метоксибензофуран-5-ил)метил)пиперазина (300 мг, выход: 33%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,61-7,56 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,71 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,36 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,18-3,17 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,26-1,23 (m, 1H), 1,10 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 368,2.

Промежуточное соединение 324-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-(метокси-d_3)-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин



Промежуточное соединение 324-1

Стадия 1: 7-гидрокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегид.

В раствор 7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегида (4,0 г, 19,4 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли BBr_3 (14,6 г, 58,19 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. В смесь добавляли воду (200 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 7-гидрокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегида (2,8 г, выход: 75%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,79 (s, 1H), 7,32 (dd, J=1,2, 14,4 Гц, 2H), 5,97-5,85 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,38 (s, 6H).

Стадия 2: 7-(метокси-d_3)-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегид.

В раствор 7-гидрокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегида (1,0 г, 5,2 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли CD_3I (1,5 г, 10,41 ммоль) и K_2CO_3 (2,2 г, 15,61 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 7-(метокси-d_3)-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегида (1,0 г, выход: 92%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,83 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 1,39 (s, 6H).

Стадия 3: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-(метокси-d_3)-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин.

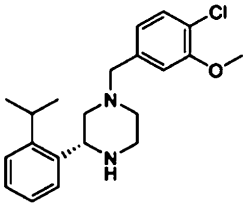
В раствор 7-(метокси-d_3)-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-карбальдегида (700 мг, 3,35 ммоль) и (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (683,5 мг, 3,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,77 г, 8,36 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь гасили с помощью добавления водного раствора $NaHCO_3$ (20 мл) при 20°C,

экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до EA) с получением (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-(метокси-d_3)-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазина (617 мг, выход: 46%) в виде бесцветного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (s, 3H), 6,81-6,66 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,60 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,44 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,27 (td, J=6,8, 13,6 Гц, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,33 -2,22 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,34 (d, J=2,4 Гц, 6H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 398,1.

Промежуточное соединение 325-1: (R)-1-(4-хлор-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

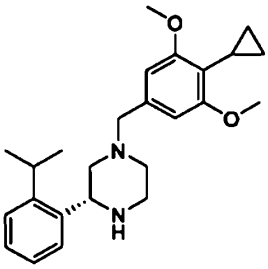


Промежуточное соединение 325-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-(4-хлор-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,59 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,02-7,00 (br d, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,39-3,73 (m, 3H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,13 (br s, 2H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,36 (br s, 1H), 2,14 (br s, 1H), 1,26 (d, J=7,6 Гц, 3H), 1,14 (d, J=7,6 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 359,0.

Промежуточное соединение 327-1: (R)-1-(4-циклопропил-3,5-диметоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

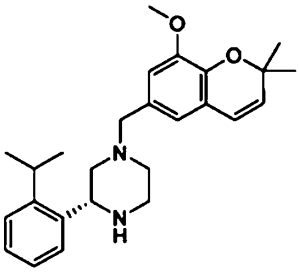


Промежуточное соединение 327-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-(4-циклопропил-3,5-диметоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой бесцветное масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27-7,14 (m, 3H), 6,53 (s, 2H), 4,21 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,14 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,93-0,88 (m, 2H), 0,84-0,79 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 395,2.

Промежуточное соединение 329-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((8-метокси-2,2-диметил-2H-хромен-6-ил)метил)пиперазин



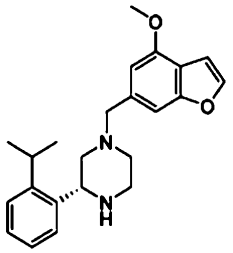
Промежуточное соединение 329-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((8-метокси-2,2-диметил-2H-хромен-6-ил)метил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56-7,53 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,79 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,59 (d,

J=1,6 Гц, 1H), 6,28 (d, J=9,6 Гц, 1H), 5,60 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54-3,49 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,46 (d, J=2,8 Гц, 6H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 407,1.

Промежуточное соединение 331-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((4-метоксибензофуран-6-ил)метил)пиперазин

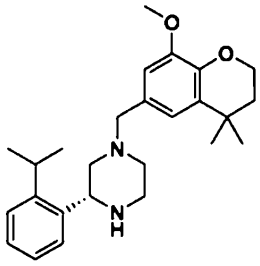


Промежуточное соединение 331-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((4-метоксибензофуран-6-ил)метил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48-7,41 (m, 2H), 7,18-7,06 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,74-6,73 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,03-2,00 (d, J=10,8 Гц, 1H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,03 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 365,1.

Промежуточное соединение 333-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((8-метокси-4,4-диметилхроман-6-ил)метил)пиперазин



Промежуточное соединение 333-1

Стадия 1: метил-3-(4-бром-2-метоксифенокси)пропаноат.

Смесь 4-бром-2-метоксифенола (10,0 г, 49,25 ммоль) в метилакрилате (100 мл) добавляли в тритон B (1,0 мл) и MeOH (1,0 мл). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в воду (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством разделения фаз с получением метил-3-(4-бром-2-метоксифенокси)пропаноата (5,6 г, выход: 39%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 6,97-7,05 (m, 2 H), 6,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,29-4,26 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,87-2,83 (m, 2H).

Стадия 2: 4-(4-бром-2-метоксифенокси)-2-метилбутан-2-ол.

Смесь метил-3-(4-бром-2-метоксифенокси)пропаноата (5,1 г, 17,64 ммоль) в ТГФ (50 мл) MeMgBr (17,64 мл, 52,92 ммоль, 3,0 н.) добавляли при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 3 ч. Остаток выливали в ледяную воду (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 4-(4-бром-2-метоксифенокси)-2-метилбутан-2-ола (4,5 г, выход: 88%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 290,1.

Стадия 3: 6-бром-8-метокси-4,4-диметилхроман.

Смесь 4-(4-бром-2-метоксифенокси)-2-метилбутан-2-ола (3,5 г, 12,1 ммоль) в $MeNO_2$ (30 мл) добавляли в $AlCl_3$ (2,3 г, 16,39 ммоль) в $MeNO_2$ (250 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Остаток выливали в ледяную воду (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 6-бром-8-метокси-4,4-

диметилхромана (2,4 г, выход: 73%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,32 (s, 6H).

Стадия 4: 8-метокси-4,4-диметилхроман-6-карбальдегид.

В раствор 6-бром-8-метокси-4,4-диметилхромана (2,4 г, 8,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли n-BuLi (8,9 мл, 22,1 ммоль, 2,5 н.) при -70°C. После перемешивания при -70°C в течение 5 мин. DMF (3,2 г, 44,3 ммоль) добавляли по каплям при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Смесь выливали в водный раствор. NH_4Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 5/1) с получением 8-метокси-4,4-диметилхроман-6-карбальдегида (1,4 г, выход: 72%) в виде светло-желтого твердого вещества.

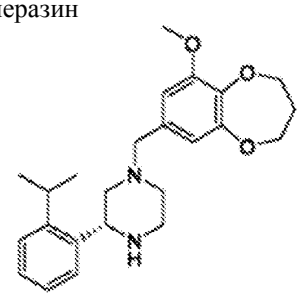
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,82 (s, 1H), 7,44 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H), 1,38 (s, 6H).

Стадия 5: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((8-метокси-4,4-диметилхроман-6-ил)метил)пиперазин.

В раствор (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (843 мг, 4,1 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли 8-метокси-4,4-диметилхроман-6-карбальдегид (1 г, 4,5 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (2,2 г, 10,3 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. В смесь добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до EA) с получением (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((8-метокси-4,4-диметилхроман-6-ил)метил)пиперазина (1149 мг, выход: 68%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56-7,53 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 3H), 6,81 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,73 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,23-4,21 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,20-1,98 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,32 (d, J=5,6 Гц, 6H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 409,1.

Промежуточное соединение 335-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((9-метокси-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)метил)пиперазин

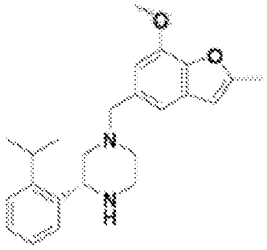


Промежуточное соединение 335-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((9-метокси-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)метил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,19-7,06 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,06 (d, J=6,0 Гц, 2H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^-$ 397,2.

Промежуточное соединение 338-1: синтез (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазина



Промежуточное соединение 338-1

Стадия 1: синтез 3-метокси-4-(проп-2-ин-1-илокси)бензальдегид.

В раствор 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида (50 г, 328,63 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли 3-бромпроп-1-ин (78 г, 657,26 ммоль), K_2CO_3 (90,84 г, 657,26 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при

80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью воды (80 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 3-метокси-4-(проп-2-ин-1-илокси)бензальдегида (58 г, выход: 93%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,89 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,87 (d, J=2,4 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,57 (t, J=2,4 Гц, 1H).

Стадия 2: синтез 7-метокси-2-метилбензофуран-5-карбальдегида

В раствор 3-метокси-4-(проп-2-ин-1-илокси)бензальдегида (39 г, 31,55 ммоль) добавляли PEG-600 (200 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 220°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью воды (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) с получением 7-метокси-2-метилбензофуран-5-карбальдегида (14 г, выход: 35%) в виде белого твердого вещества.

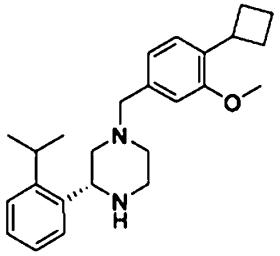
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 10,00 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Стадия 3: синтез (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазина

В раствор (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (10 г, 48,94 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли 7-метокси-2-метилбензофуран-5-карбальдегид (9,31 г, 48,94 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (25,93 г, 122,38 ммоль) при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь гасили с помощью водного раствора Na_2CO_3 (6 M, 200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до EA) с получением (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазина (12,2 г, выход: 64%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56-7,54 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,30 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 2H), 2,46 (d, J=0,4 Гц, 3H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,04-1,99 (t, J=10,6 Гц, 1H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 379,2.

Промежуточное соединение 341-1: (R)-1-(4-циклобутил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

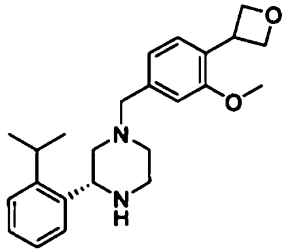


Промежуточное соединение 341-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-(4-циклобутил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,58 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,93-6,83 (m, 2H), 4,35-4,33 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74-3,54 (m, 4H), 3,36-3,14 (m, 2H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 3H), 2,14-2,02 (m, 5H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,27-1,24 (m, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 379,1.

Промежуточное соединение 345-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-метокси-4-(оксетан-3-ил)бензил)пиперазин

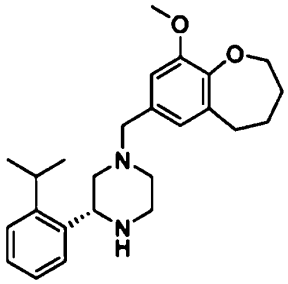


Промежуточное соединение 345-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-метокси-4-(оксетан-3-ил)бензил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,26-7,14 (m, 4H), 6,96-6,84 (m, 2H), 5,01-4,97 (m, 2H), 4,84-4,79 (m, 2H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,14 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 381,2.

Промежуточное соединение 347-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((9-метокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ил)метил)пиперазин

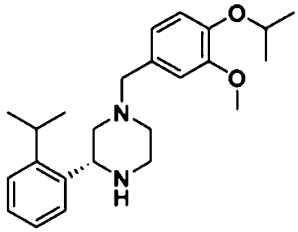


Промежуточное соединение 347-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((9-метокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ил)метил)пиперазин представляло собой желтое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56-7,54 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,32-4,30 (m, 1H), 4,01-4,00 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 3H), 2,80-2,79 (m, 2H), 2,78-2,77 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,09-2,07 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,72-1,71 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 395,2.

Промежуточное соединение 349-1: (R)-1-(4-изопропокси-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

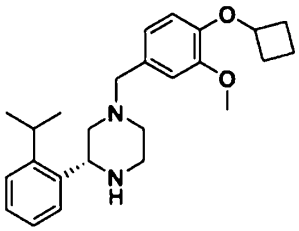


Промежуточное соединение 349-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-(4-изопропокси-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27-7,19 (m, 3H), 6,94-6,74 (m, 4H), 5,52-5,46 (m, 1H), 4,50-4,47 (m, 2H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62-3,51 (m, 2H), 3,23-3,16 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 6H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 383,2.

Промежуточное соединение 350-1: (R)-1-(4-циклобутокси-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин

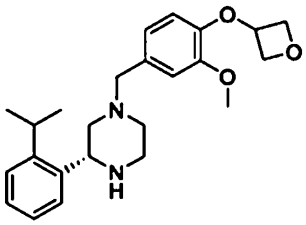


Промежуточное соединение 350-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-(4-циклобутокси-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55-7,53 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,45-2,44 (m, 2 H), 2,27-2,24 (m, 4H), 2,23 (s, 1H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H), 1,23-1,22 (m, 3H), 1,13-1,12 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 395,2.

Промежуточное соединение 351-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-метокси-4-(оксетан-3-илокси)бензил)пиперазин

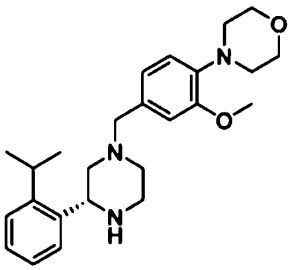


Промежуточное соединение 351-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(3-метокси-4-(оксетан-3-илокси)бензил)пиперазин представляло собой желтое масло.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,96-4,92 (m, 2H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,31 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63-3,47 (m, 2H), 3,30-3,09 (m, 3H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 3H), 1,12 (d, J=7,2 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$397,2.

Промежуточное соединение 361-1: (R)-4-(4-((3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метоксифенил)морфолин



Промежуточное соединение 361-1

Стадия 1: 3-метокси-4-морфолинобензальдегид.

В раствор 4-фтор-3-метоксибензальдегида (2 г, 12,98 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли морфолин (1,6 г, 12,98 ммоль), K_2CO_3 (3,59 г, 25,95 ммоль) при 100°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 1/1) до 3-метокси-4-морфолинобензальдегида (2,23 г, выход: 87%) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,86 (s, 1H), 7,45 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,88 (m, 4H), 3,22-3,20 (m, 4H).

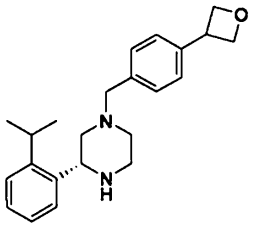
Стадия 2: (R)-4-(4-((3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метоксифенил)морфолин.

В раствор 3-метокси-4-морфолинобензальдегида (600 мг, 2,58 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 3-метокси-4-(оксетан-3-илокси)бензальдегид (554,06 мг, 2,58 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (1,15 г, 5,16 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. В смесь добавляли водный раствор Na_2CO_3 (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промы-

вали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до EA) с получением (R)-4-(4-((3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)метил)-2-метоксифенил)морфолина (600 мг, выход: 66%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85-6,84 (m, 2H), 4,22 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,90-3,88 (m, 8H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 4H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 410,3.

Промежуточное соединение 362-1: (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-(оксетан-3-ил)бензил)пиперазин

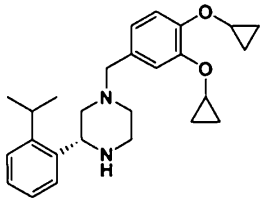


Промежуточное соединение 362-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-(оксетан-3-ил)бензил)пиперазин в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 6H), 7,12-7,09 (m, 1H), 5,01-4,98 (m, 2H), 4,70-4,67 (m, 2H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,57-3,41 (m, 2H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,06 (d, J=6,8 Гц, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 351,2.

Промежуточное соединение 363-1: (R)-1-(3,4-дициклопропоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин



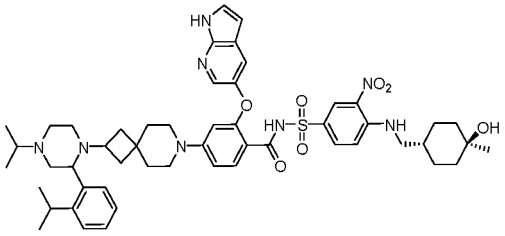
Промежуточное соединение 363-1

Процедуры синтеза были подобны процедурам для промежуточного соединения 182-1. Соединение (R)-1-(3,4-дициклопропоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин представляло собой желтое масло.

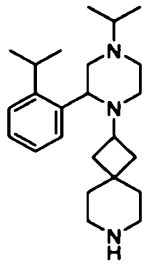
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55-7,53 (m, 1H), 7,27-7,13 (m, 5H), 6,88-6,84 (m, 1H), 4,21 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,06-2,05 (m, 1H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,83-0,74 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 407,3.

Пример 3

2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



Промежуточное соединение 3-1: 2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан



Промежуточное соединение 3-1

Стадия 1: трет-бутил-2-(2-бромфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.

В раствор 3-(2-бромфенил)пиперазин-2-она (31,2 г, 122,3 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли TEA (24,75 г, 244,6 ммоль) и Boc_2O (29,36 г, 134,43 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (400 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (300 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-2-(2-бромфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (34,2 г, выход: 78%) получали в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 355,0.

Стадия 2: трет-бутил-3-оксо-2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-бромфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (34,2 г, 96,28 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (9,41 г, 115,53 ммоль) в диоксане (400 мл) и H_2O (40 мл) добавляли Cs_2CO_3 (62,74 г, 192,55 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$.ДХМ (7,86 г, 9,63 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток выливали в H_2O (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-3-оксо-2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (28,2 г, выход: 92%) получали в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,57 (br s, 1H), 7,31-7,14 (m, 4H), 6,05 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 3: трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-3-оксо-2-(2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (28,2 г, 89,13 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (3,8 г, 3,16 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в атмосфере H_2 (50 фунтов/кв. дюйм) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (25,2 г, выход: 88%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,55-7,40 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,94 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,61-3,51 (m, 2H), 3,38-3,21 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 4: 3-(2-изопропилфенил)пиперазин-2-он

Смесь трет-бутил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (20 г, 62,81 ммоль) в ДХМ (100 мл) и TFA (50 мл) перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и смесь регулировали до pH 9 насыщенным водн. раствором Na_2CO_3. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-изопропилфенил)пиперазин-2-она (13,7 г, неочищенное вещество) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,45-7,32 (m, 3H), 7,30 (br, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 1,89 (s, 1H), 1,39 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,35 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 5: трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор 3-(2-изопропилфенил)пиперазин-2-она (13,7 г, 62,76 ммоль) и трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (16,52 г, 69,04 ммоль) в DCE (200 мл) добавляли AcOH (7,54 г, 125,52 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (26,6 г, 125,52 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в водн. Раствор Na_2CO_3 (300 мл), экстрагировали с помощью ДХМ (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (20 г, выход: 72%) получали в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,31-7,28 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 4,12-4,05 (m,

1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,51-2,35 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 6: трет-бутил-2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,0 г, 9,06 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NaH (1,06 г, 27,17 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем 2-йодпропан (4,62 г, 27,17 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством MPLC. Соединение трет-бутил-2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,0 г, выход: 223%) получали в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,29-7,23 (m, 3H), 7,11-7,06 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,49-3,36 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 3H), 3,18 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,41-1,37 (m, 2H), 1,33 (s, 1H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,91 (m, 6H).

Стадия 7: трет-бутил-2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

Смесь трет-бутил-2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)-3-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (1,0 г, 2,07 ммоль) в BH_3.THF (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (5 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (970 мг, неочищенное вещество) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 470,3.

Стадия 8: 2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (промежуточное соединение 3-1).

Смесь трет-бутил-2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (970 мг, 2,07 ммоль) в HCl/EtOAc (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие HCl) согласно ВЭЖХ. Остаток разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и добавляли Na_2CO_3 до pH 9. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (455 мг, выход: 58%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 1H), 3,63 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,06 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,71-2,55 (m, 6H), 2,44 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,41-1,28 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,04 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 370,3.

Синтез метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата

В раствор 2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (200 мг, 0,541 ммоль, промежуточного соединения 3-1) в ДМСО (10 мл) добавляли метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоат (154,8 мг, 0,541 ммоль) и Na_2CO_3 (573,5 мг, 541 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью этилацетата (100 мл) и воды (100 мл) при перемешивании. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: ДХМ/MeOH (об./об.) = от 50/1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, выход: 35%). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 636,0.

Синтез 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты

В раствор метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата (120 мг, 0,189 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли водн. раствор NaOH (2 мл, 6н.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью ДХМ (50 мл). Смесь перемешивали и регулировали до значения pH ~ 4-5 с помощью кислоты HCl (10 мл, 1 М). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/MeOH (об./об.) = 10/1).

2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-

ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойную кислоту получали (80 мг, выход: 68%). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 622,0.

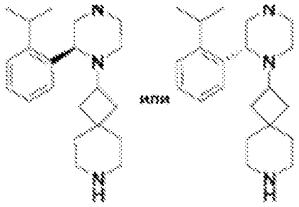
Синтез 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамида (пример 3):

В раствор 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пипера зин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (80 мг, 0,129 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (44 мг, 0,129 ммоль), EDCI (32 мг, 0,168 ммоль), DMAP (31,5 мг, 0,258 ммоль) и TEA (65 мг, 0,645 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали уксусной кислотой (30 мл, 10%), насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и солевым раствором (20 мл) последовательно. Органический слой отделяли, сушили над безводным $NaSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, элюент: ДХМ/EA (об./об.) =1/1, затем ДХМ/MeOH (об./об.) = 20/1) с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенное вещество дополнительно очищали посредством препаративной ТСХ (элюент: ДХМ/MeOH (об./об.) = 20/1). Соединение 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид получали (20 мг, выход: 16%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,60 (s, 1H), 8,60-8,24 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,82-6,77 (m, 10H), 6,77-6,50 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,29-3,18 (m, 4H), 3,09-2,77 (m, 9H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,80-1,47 (m, 8H), 1,38-1,26 (m, 7H), 1,23-1,12 (m, 9H), 1,12-0,99 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 948,0.

Промежуточное соединение 3-1a:

2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан отделяли посредством SFC (прибор: Waters SFC80 preparative SFC; колонка: Lux Cellulose-2, 250×30 мм, вн. д. 10 мкм; подвижная фаза: A для CO_2 и B для MeOH (0,1% $NH_3.H_2O$); градиент: B% = изократический режим 50%; расход: 80 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 40°C; обратное давление системы: 150 бар).



Промежуточное соединение 3-1 a

(R или S)-2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (300 мг, время удержания: 1,76 мин.) получали, выход: 37,5%.

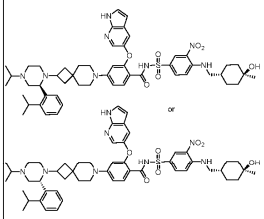
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51 (br, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,41 (br, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 6H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,90 (br, 2H), 1,77 (br, 1H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,20 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,04 (t, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 370,3.

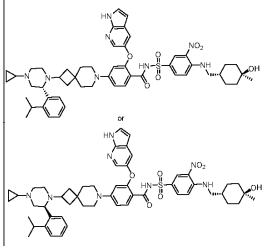
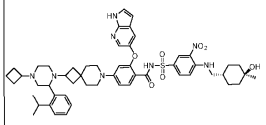
Промежуточное соединение 3-1b: (S или R)-2-(4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (330 мг, время удержания: 2,05 мин.) получали, выход: 41%. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 370,3.

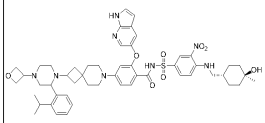
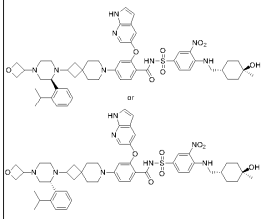
Следуя по существу идентичным процедурам, описанным для примера 3, или с использованием аналогичных способов или стратегий синтеза, получали пример 2 и примеры 4-18, перечисленные в табл. 1.

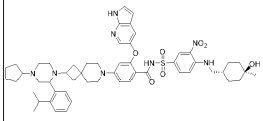
Таблица 1

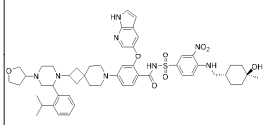
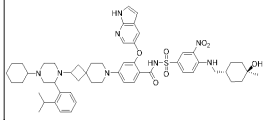
Пример	Структура	Название соединения	Данные	
2		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитро	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,61 (s, 1H), 10,45 (br, 1H), 8,49-8,42 (m, 2H), 7,97 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J – 9,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,34-6,31 (m,	

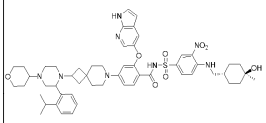
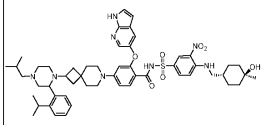
		фенил)сульфонил)бензамид	1H), 6,17 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 1H), 3,33-3,17 (m, 4H), 3,14-2,80 (m, 8H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,27-1,19 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 8H), 1,39-1,12 (m, 18H), 1,08-1,03 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 934,0.	
3a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S или R)-4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,61 (s, 1H), 10,45 (br, 1H), 8,49-8,42 (m, 2H), 7,97 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,34-6,31 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,69-3,52 (m, 1H), 3,33-3,17 (m, 4H), 3,14-2,80 (m, 8H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 8H), 1,39-1,12 (m, 18H), 1,08-1,03 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 948,2.	
3b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфон	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm:11,67 (s, 1H), 11,43-10,96 (m, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Гц, 4H), 7,28-7,27 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,64 (d,	

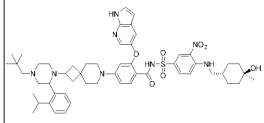
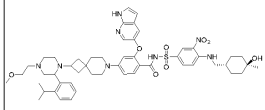
		ил)-4-(2-((R или S)-4-изопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 10H), 1,75-1,60 (m, 7H), 1,40-1,11 (m, 17H), 1,10 (s, 4H), 1,01 (s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 948,2.	
4		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 10,28-10,10 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,02-2,81 (m, 7H), 1,99-1,98 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,68-1,65 (m, 6H), 1,37-1,21 (m, 12H), 1,13-1,10 (m, 9H), 0,77-0,68 (m, 1H), 0,38-0,35 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 946,1.	
5		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-циклобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидр	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,23 (br, 1H), 8,64-8,52 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53-7,12 (m, 7H), 6,94 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,14	

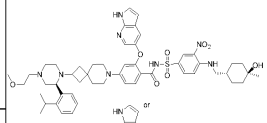
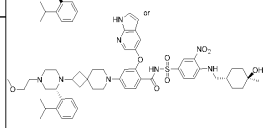
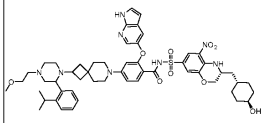
		окси-4-метилциклоге ксил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфон ил)бензамид	(s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,99-3,62 (m, 1H), 3,59-3,42 (m, 1H), 3,33-3,17 (m, 4H), 3,17-2,60 (m, 9H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,27-1,85 (m, 4H), 1,78-1,50 (m, 9H), 1,39-1,14 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 960,0.	
6		2-((1H-пирроло[2,3-b] пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидр окси-4-метилциклоге ксил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфон ил)-4-(2-(2-(2-изопро пилфенил)-4-(оксетан -3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нона н-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,60-8,57 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54-7,35 (m, 4H), 7,28-7,03 (m, 3H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,59-4,33 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 3,60-3,39 (m, 2H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,07-2,82 (m, 6H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,50-2,35 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,74-1,50 (m, 7H), 1,39-1,12 (m, 16H), 1,08-1,03 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 962,1.	
6a		2-((1H-пирроло[2,3-b] пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидр окси-4-метилциклоге ксил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфон ил)-4-(2-((S или R)-2-(2-изопропилфе нил)-4-(оксетан-3-ил) пиперазин-1-ил)-7-аз	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 4H), 7,14-7,10 (m, 4H), 6,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,57-4,31 (m, 4H), 4,25 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,96-2,90 (m, 7H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,01-2,00 (m, 3H), 1,69-1,65	

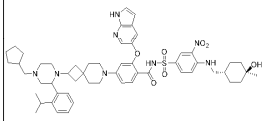
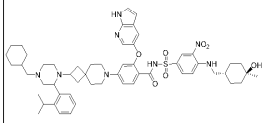
		аспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	(m, 4H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,39-1,12 (m, 15H), 1,13-1,10 (m, 5H).МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 961,6,	
6b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидроокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,62-8,50 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52-7,35 (m, 4H), 7,28-7,14 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,56-4,40 (m, 3H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,57-3,35 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,03-2,70 (m, 8H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,21-1,85 (m, 4H), 1,74-1,50 (m, 8H), 1,39-1,22 (m, 12H), 1,18-1,06 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 961,6.	
7		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-циклопентил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидроокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 4H), 7,29-7,28 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 10H), 2,01-1,98 (m, 3H), 1,66 (s, 13H), 1,55-1,54 (m,	

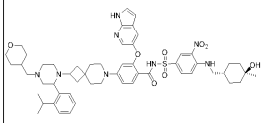
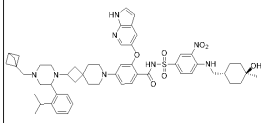
			4H), 1,40-1,15 (m, 17H), 1,13-1,10 (m, 5H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 974.	
8		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидроокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,99-7,85 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54-7,35 (m, 4H), 7,34-7,13 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,19-6,13 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,24-3,83 (m, 4H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,33-3,24 (m, 2H), 3,19-2,72 (m, 12H), 2,26-1,93 (m, 5H), 1,74-1,60 (m, 4H), 1,57-1,42 (m, 4H), 1,39-1,27 (m, 7H), 1,18-1,03 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 976,1.	
9		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-циклогексил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидроокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,42 (s, 0,5H), 9,72 (s, 0,5H), 8,65-8,48 (m, 2H), 8,06-7,97(m, 1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,59-7,43 (m, 4H), 7,40-6,97 (m, 5H), 6,78-6,55 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,60-3,44 (m, 1H), 3,32-3,21 (m, 3H), 3,19-2,81 (m, 11H), 2,13-1,94 (m, 3H), 1,84-1,48 (m, 11H), 1,43-1,28 (m, 6H), 1,22-1,14 (m, 8H), 1,14-0,99(m, 7H). МС (ИЭР,	

			m/e) $[M+1]^+$ 988,0	
10		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,56-7,42 (m, 4H), 7,28 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,27-3,25 (m, 5H), 2,96-2,94 (m, 9H), 1,91 (s, 2H), 1,63-1,59 (m, 9H), 1,38-1,12 (m, 16H), 1,10 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 990,2.	
11		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(4-изобутил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,64 (s, 1H), 10,95 (br, 1H), 8,51-8,45 (m, 2H), 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,52-7,35 (m, 4H), 7,29-7,09 (m, 3H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,35(s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 3H), 3,04-2,80 (m, 7H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,24-2,00 (m, 5H), 1,76-1,50 (m, 8H), 1,39-1,12 (m, 15H), 1,08-1,03 (m, 4H), 0,85 (d, J = 6,8 Гц, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 962,0.	

12		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-неопентилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,66-8,40 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,88-7,63 (m, 2H), 7,55-7,33 (m, 4H), 7,31-7,05 (m, 3H), 6,75-6,55 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,20-6,05 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,92-3,74 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,10-2,78 (m, 8H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 3H), 1,75-1,43 (m, 6H), 1,38-1,24 (m, 11H), 1,17-1,00 (m, 9H), 0,90-0,70 (s, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M/2+1]^+$ 488,8	
13		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 4H), 7,17-7,11 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 6H), 3,10-2,95 (m, 9H), 1,65-1,35 (m, 8H), 1,30-1,10 (m, 23H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 962,9.	

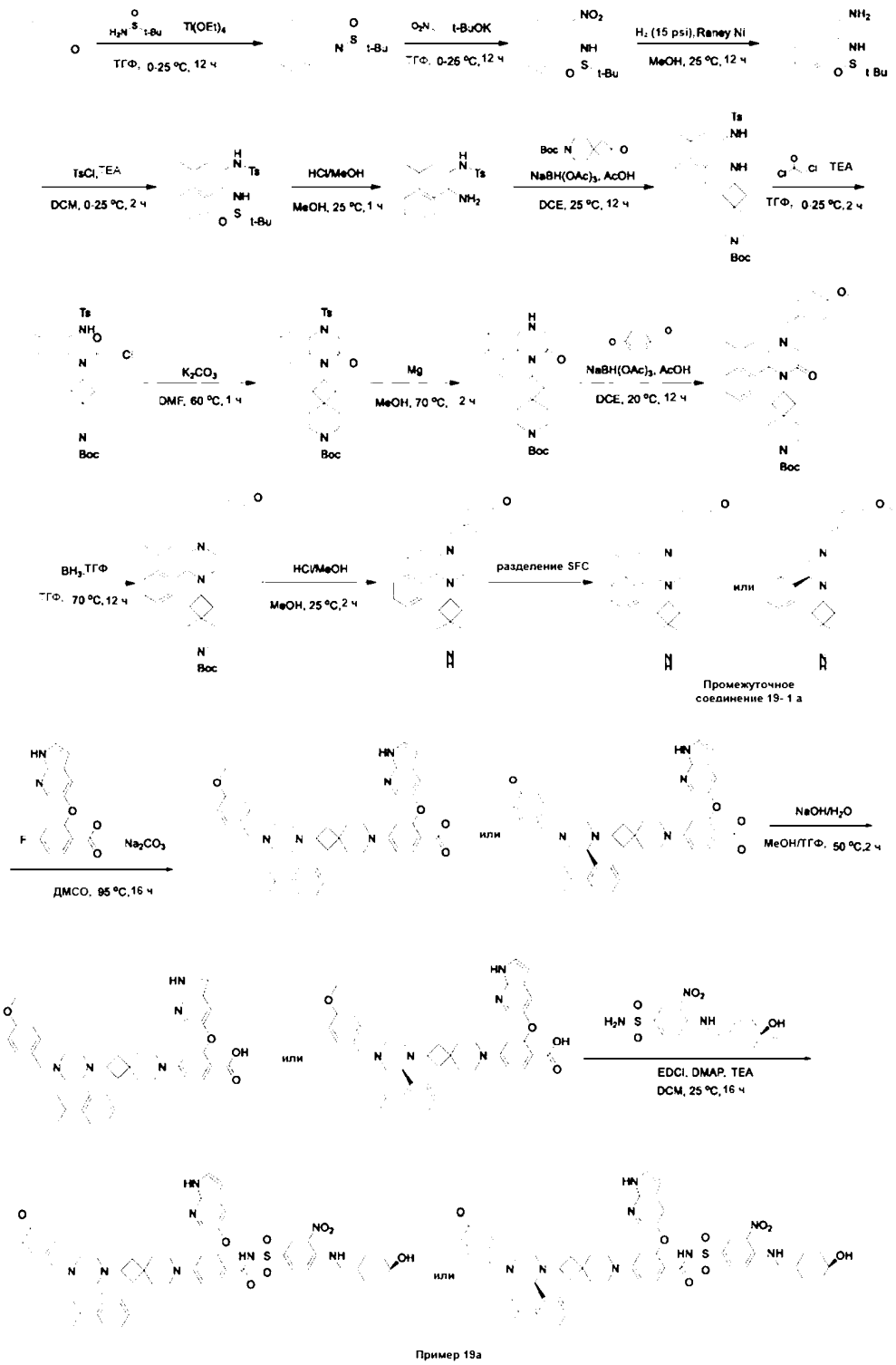
13a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидроокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S или R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm:11,68 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,82-3,67 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 6H), 2,95-2,94 (m, 9H), 1,99 (s, 1H), 1,73-1,50 (m, 7H), 1,26-1,10 (m, 18H), 1,09 (s, 5H).МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 964,1.	
13b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидроокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,18 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,89-7,75 (m, 1H), 7,53-7,10 (m, 7H), 7,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,93-3,54 (m, 2H), 3,47-3,34 (m, 1H), 3,32-2,80 (m, 18H), 2,49-2,36 (m, 1H), 2,19-1,93 (m, 1H), 1,74-1,49 (m, 7H), 1,39-1,08 (m, 18H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 964,2.	
14		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((R)-3-(((1r,4R)-4-гидроксициклогексил)метил)-5-нитро-3,4-д	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,94 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 4H), 7,33-7,10 (m, 4H), 6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,36	

		игидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	(s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,48-4,46 (m, 1H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,32-3,18 (m, 4H), 3,15-2,80 (m, 12H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,87-1,53 (m, 7H), 1,49-1,32 (m, 5H), 1,22-1,08 (m, 10H), 1,05-0,85 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 992,0.	
15		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(циклопентилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,16 (br, 1H), 8,62-8,52 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,33-7,12 (m, 3H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,78-3,65 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 3H), 3,19-2,75 (m, 10H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,22-1,95 (m, 2H), 1,79-1,42 (m, 14H), 1,38-1,23 (m, 10H), 1,15-1,08 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 987,9.	
16		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(циклогексилметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,31-7,19 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 2H),	

		циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	3,17 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,04-2,80 (m, 8H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,77-1,50 (m, 14H), 1,38-1,08 (m, 21H), 0,93-078 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1001,6.	
17		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидроксиметилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,64-8,47 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,84-7,72 (m, 1H), 7,71-7,34 (m, 5H), 7,34-6,98 (m, 4H), 6,72-6,58 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,89-3,72 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 5H), 3,15-2,79 (m, 9H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,78-1,50 (m, 8H), 1,38-1,02 (m, 25H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1004,0	
18		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(бицикло[1.1.1]пентан-1-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидроксиметилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,24 (br, 1H), 8,55-8,49 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53-7,35 (m, 4H), 7,30-7,02 (m, 4H), 6,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,84-3,40 (m, 1H), 3,30-3,05 (m, 4H), 3,02-2,60 (m, 9H), 2,46-2,30 (m, 3H), 2,07-1,87 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 10H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,39-1,18 (m, 13H), 1,16-1,07 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 985,5.	

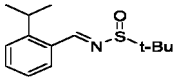
Пример 19a

2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил) бензамид (в данном документе называется "пример 19a синтезировали из промежуточного соединения 19-1a в способе A")



Следующие стадии 1-12 и разделение посредством SFC были описаны как способ А для синтеза промежуточного соединения 19-1а.

Стадия 1: синтез (E)-N-(2-изопропилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида

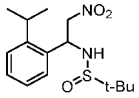


В раствор 2-изопропилбензальдегида (20 г, 0,135 моль) в ТГФ (200 мл) добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (18 г, 0,148 ммоль). После охлаждения до 0°C медленно добавляли $Ti(OEt)_4$ (62 г, 0,27 моль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (100 мл) и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали с помощью EA (100 мл × 3) и промывали солевым раствором (100 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силика-

геле (элюент: PE/EA (об./об.) = от 100/1 до 20/1) с получением (E)-N-(2-изопропилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (32,5 г, выход: 96%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 9,00 (s, 1H), 7,96 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 15H).

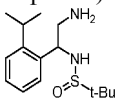
Стадия 2: синтез N-(1-(2-изопропилфенил)-2-нитроэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида



В раствор (E)-N-(2-изопропилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (32 г, 0,13 моль) в ТГФ (300 мл) добавляли t-BuOK (21 г, 0,19 моль) несколькими порциями при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч при 0°C затем добавляли нитрометан (77 г, 1,27 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Воду (100 мл) добавляли в смесь и затем экстрагировали с помощью EA (100 мл × 3). Объединенный органический слой сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением N-(1-(2-изопропилфенил)-2-нитроэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (26,5 г), выход: 67%.

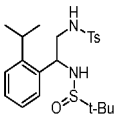
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,40-7,34 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 5,53-5,44 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,35-3,22 (m, 1H), 1,34-1,26 (m, 6H), 1,27-1,20 (m, 9H).

Стадия 3: синтез N-(2-амино-1-(2-изопропилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида



В раствор N-(1-(2-изопропилфенил)-2-нитроэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (23 г, 0,074 моль) в MeOH (200 мл) добавляли никель Ренея (5 г). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 ч. После фильтрации через слой целита фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-амино-1-(2-изопропилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (17,6 г, неочищенное вещество), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 283,1.

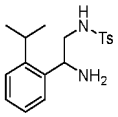
Стадия 4: синтез N-(2-((трет-бутилсульфинил)амино)-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида



В раствор N-(2-амино-1-(2-изопропилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (23 г, 0,081 моль) в ДХМ (300 мл) добавляли TEA (24,5 г, 0,243 моль). После охлаждения смеси до 0°C TsCl (17 г, 0,09 моль) добавляли несколькими порциями. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч и затем гасили с помощью водного раствора NH_4Cl (100 мл, 1 M). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 5/1) с получением N-(2-((трет-бутилсульфинил)амино)-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида (23 г, выход: 65%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,20-7,12 (m, 1H), 4,82-4,69 (m, 1H), 4,25 (br, 1H), 3,14 (br, 4H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,42 (t, 6H), 1,23 (s, 9H).

Стадия 5: синтез N-(2-амино-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида

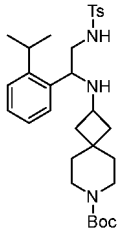


В раствор N-(2-((трет-бутилсульфинил)амино)-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида (5,0 г, 11 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор HCl (10 мл, 4 M в MeOH). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. и затем концентрировали в вакууме. Остаток разделяли водой (50 мл). В смесь добавляли водный раствор Na_2CO_3 для регулирования pH 9. Смесь экстрагировали с помощью EA (50 мл × 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(2-амино-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида (3,8 г, неочищенное вещество), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,74 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,23 (m, 5H), 7,21-7,13 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,21-1,18 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 333,1.

Стадия 6: трет-бутил-2-((1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)этил)амино)-7-

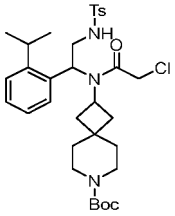
азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



В раствор N-(2-амино-2-(2-изопропилфенил)этил)-4-метилбензолсульфонамида (4 г, 0,012 моль) в DCE (50 мл) добавляли трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (3,2 г, 0,013 моль) и HOAc (1,44 г, 0,024 моль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После добавления $NaBH(OAc)_3$ (5,1 г, 0,024 моль) смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водного NH_4Cl (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 5/1) с получением трет-бутил-2-((1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)этил)амино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,3 г), выход: 64%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,73 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 3,09-2,98 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,75 (br, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (m, 3H), 1,17 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 556,4.

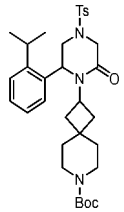
Стадия 7: синтез трет-бутил-2-(2-хлор-N-(1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)этил)ацетамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



В раствор трет-бутил-2-((1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)этил)амино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,3 г, 7,74 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли TEA (1,56 г, 15,48 ммоль), 2-хлорацетилхлорид (0,96 г, 8,51 ммоль) затем добавляли по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в водный раствор NH_4Cl (50 мл, 1 M), экстрагировали с помощью EA (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 5/1) с получением трет-бутил-2-(2-хлор-N-(1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)этил)ацетамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,6 г, выход: 94%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,74 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,27 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 5,31-5,20 (m, 1H), 5,08 (br, 1 -H), 4,22 (d, J=2,8 Гц, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,23 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,65 (br, 3H), 1,48-1,45 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M-100]^+$ 532,3.

Стадия 8: синтез трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-тозилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

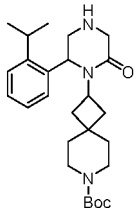


В раствор трет-бутил-2-(2-хлор-N-(1-(2-изопропилфенил)-2-(4-метилфенилсульфонамидо)этил)ацетамидо)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,6 г, 7,28 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли K2CO3 (2,0 г, 14,55 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Смесь затем выливали в лед/воду (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EA (об./об.) = от 20/1 до 5/1) с получением трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-тозилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,6 г), выход: 62%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,47 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 2H),

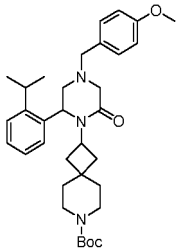
7,16-7,10 (m, 1H), 6,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,07 (t, 1 H), 4,30 (br, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 1 H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 1,85 (br, 1H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,30-1,26 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M-100]^+$ 496,3.

Стадия 9: синтез трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксо-4-тозилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (2,6 г, 4,47 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Mg (1,07 г, 44,7 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры верхний слой раствора декантировали в воде (50 мл) и EA (50 мл), и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали с помощью EA (50 мл × 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Соединение трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (1,3 г, неочищенное вещество) получали, выход: 66%. Этот продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 442,3.

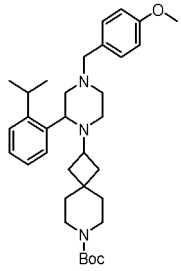
Стадия 10: синтез трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



В раствор трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,5 г, 7,93 ммоль) и 4-метоксибензальдегида (1,29 г, 9,51 ммоль) в DCE (50 мл) добавляли AcOH (951,96 мг, 15,85 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (3,36 г, 15,85 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (50 мл), экстрагировали с помощью и ДХМ (50 мл × 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно очищали посредством MPLC (элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1). Соединение трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4,2 г) получали с выходом 94%.

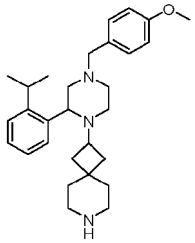
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,26 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,33-3,11 (m, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 0,95 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 562,2.

Стадия 11: синтез трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



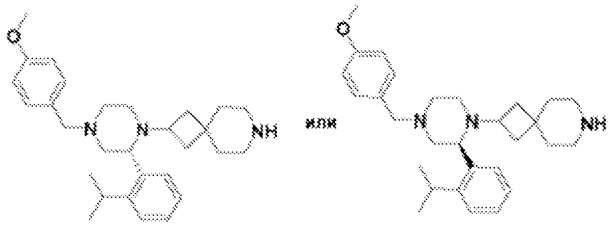
Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4,2 г, 7,48 ммоль) в BH_3.THF (40 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (50 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. После концентрации смеси при пониженном давлении трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (4,1 г, неочищенное вещество) получали. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 548,3.

Стадия 12: синтез 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана



Смесь трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (4,1 г, 7,48 ммоль) в растворе HCl (50 мл, 4 М в CH_3OH) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие TFA). Остаток разбавляли с помощью H_2O (30 мл) и подщелачивали водн. раствором Na_2CO_3 до pH 9. Смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (2,7 г, выход: 80%). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,3.

2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан отделяли посредством SFC (прибор: Waters SFC80 preparative SFC; колонка: Chiralpak IG, 250×30 мм, вн. д. 10 мкм; подвижная фаза: A для CO_2 и B для EtOH (0,1% $NH_3.H_2O$); градиент: B% = 40% изократический режим; скорость потока: 65 г/мин; длина волны: 220 нм; температура колонки: 40°C; обратное давление системы: 100 бар).



(R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (быстрейший пик, время удержания: 1,64 мин, 853 мг) получали (иногда называемый "промежуточное соединение 19-1a в способе A"), выход: 31%.

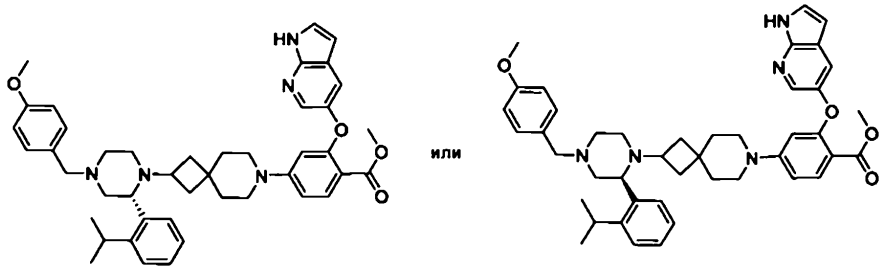
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,48 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 4H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,70-2,53 (m, 5H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,50 (s, 1H), 1,40-1,28 (m, 5H), 1,25 (m, 3H), 1,14 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,3.

Другой изомер промежуточное соединение 19-1b (S или R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (более медленный пик, время удержания: 1,74 мин, 890 мг) получали (иногда называемый "промежуточное соединение 19-1b в способе A"), выход: 33%. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,3.

Отделенные выше изомеры промежуточное соединение 19-1a и промежуточное соединение 19-1b в способе A дополнительно анализировали с помощью следующего способа хиральной ВЭЖХ.

Колонка	Lux® Amylose-1 (Phenomenex, 00F-4732-E0)
Размер колонки	4,6×150 мм, 5 мкм
Подвижная фаза	Гексан: EtOH (0,1% DEA) = 90:10
Скорость потока	0,8 мл/мин.
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	22°C
Время удержания промежуточного соединение 19-1a в способе A	3,9 мин.
Время удержания промежуточного соединение 19-1b в способе A	4,4 мин.

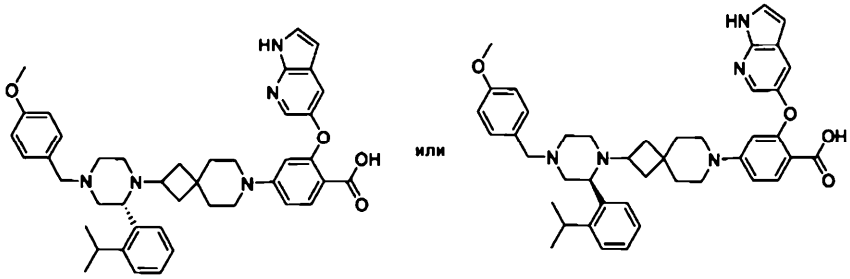
Стадия 13: синтез метил-(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата



Смесь метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-фторбензоата (5,7 г, 20,13 ммоль), промежуточного соединения 19-1a в способе A (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (7,5 г, 16,78 ммоль) и Na_2CO_3 (17,8 г, 167,8 ммоль) в ДМСО (110 мл) перемешивали при 95°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры смесь разделяли с помощью EA (300 мл) и H_2O (300 мл). Слой EA собирали и водный слой экстрагировали с помощью EA (300 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H_2O (200 мл × 4) и солевого раствора (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EA/ДХМ (об./об.) = 1/4, затем MeOH/ДХМ (об./об.) = от 1/100 до 1/20) с получением (R или S)-метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метокс ибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата (9,2 г), выход: 76,7%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,62 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,16 (s, 4H), 7,08 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 4H), 2,90 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,64 (s, 2H), 1,29-1,25 (m, 6H), 1,18 (s, 4H), 1,05 (s, 4H). MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 714,4.

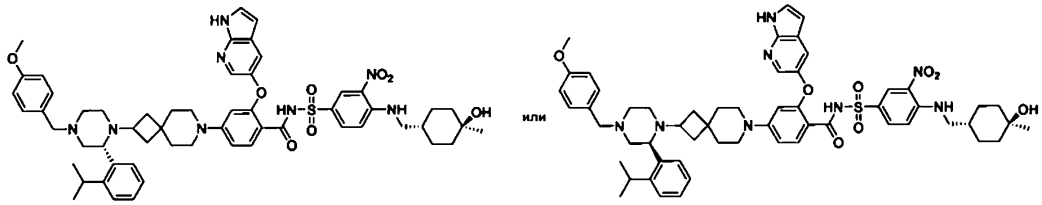
Стадия 14: синтез (R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты



В раствор (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (9,2 г, 12,90 ммоль) в CH_3OH (50 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли раствор NaOH (20 мл, 6н. в воде). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью ДХМ (100 мл). Смесь перемешивали и регулировали до значения pH ~ 5 с помощью кислоты HCl (70 мл, 2 M). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме с получением порошка. Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством взвеси в EA (100 мл) с обратным холодильником в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали и сушили в вакууме при 50°C с получением (R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (8,4 г), выход: 93,3%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (s, 4H), 7,08 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,63 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,44 (s, 4H), 2,89-2,83 (m, 8H), 2,47 (s, 1H), 2,14 (s, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,30 (s, 5H), 1,18 (s, 3H), 1,04 (s, 4H). MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 700,4.

Стадия 15: синтез 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил) бензамида (иногда называемого "пример 19a, синтезированный из промежуточного соединения 19-1a в способе A")



В раствор (R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-

метоксибензи л)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (8,4 г, 12,02 ммоль), 4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (4,3 г, 12,62 ммоль), EDCI (3,0 г, 15,62 ммоль) и DMAP (4,5 г, 36,05 ммоль) в ДХМ добавляли TEA (6,1 г, 60,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали с помощью 10% уксусной кислоты (100 мл × 2), насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ (200 мл) и солевого раствора (150 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EA/ДХМ (об./об.) = 1/1, затем MeOH/EA/ДХМ (об./об./об.) = от 1/40/40 до 1/15/15).

2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил) бензамид (8,0 г) получали с выходом 65,0%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,57-7,31 (m, 4H), 7,27-6,99 (m, 6H), 6,91-6,78 (m, 2H), 6,68-6,56 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64-3,39 (m, 3H), 3,31-3,18 (m, 3H), 3,02-2,78 (m, 7H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,37-1,97 (m, 3H), 1,78-1,50 (m, 7H), 1,38-1,02 (m, 19H). MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1025,6.

Абсолютная конфигурация соединения примера 19a, синтезированного из промежуточного соединения 19-1a по способу A, была определена обычными специалистами в данной области. Соединение примера 19a, синтезированное из промежуточного соединения 19-1a в способе A, определяется как (R)-конфигурация хирального атома углерода пиперазинового кольца в его сокристаллической структуре с белком Bcl-2 G101V. Подробный метод определения описан ниже.

Рекомбинантный мутантный белок Bcl-2 G101V с меткой His и SUMO экспрессировали в E. c Cli BL21 (DE3), индуцировали 0,3 мМ IPTG в течение 16 ч при 16ЧС. Клетки собирали центрифугированием при 5000 g в течение 15 минут, ресуспендировали в лизирующем буфере, содержащем 20 мМ Трис, pH 8,0, 300 мМ NaCl и 5 мМ имидазола, и лизировали ультразвуком. После центрифугирования при 20 000 g в течение 40 минут надосадочную жидкость инкубировали с аффинной смолой с меткой His при 4°C в течение 30 минут. Смолу трижды промывали буфером для лизиса с последующей обработкой протеазой ULP1 при 4°C в течение ночи. Проходящий поток концентрировали и последовательно наносили на колонку для эксклюзионной хроматографии (Superdex-75, GE Healthcare) в буфере, содержащем 20 мМ Tris, pH 8,0 и 150 мМ NaCl. Пик собирали и концентрировали примерно до 10 мг/мл. Белковый раствор инкубировали с соединением примера 19a, синтезированным из промежуточного соединения 19-1a по способу A, в течение 30 минут при 4CC, а затем смешивали с резервуарным раствором, содержащим 0,1 M MES, pH 6,5, 0,01 M CCCЬ и 1,8 M (NH4)2SO4. Сокристаллы мутанта Bel-2 G101V с примером 19a были получены путем диффузии паров из свисающих капель, культивируемых при 20 CC.

Сбор рентгеновских данных и структурное определение

Нейлоновые петли использовали для сбора сокристаллов, а затем погружали кристаллы в резервуарный раствор с добавлением 20% глицерина на 10 с. Данные дифракции были собраны на линии BL17U1 Шанхайского центра синхротронного излучения и обработаны с помощью программы XDS. Фаза была решена с помощью программы PHASER с использованием кристаллической структуры Bc1-2/ABT-199 (код PDB: 600K) в качестве модели поиска молекулярной замены. Phenix.refine использовался для выполнения жесткого тела, TLS, ограниченного уточнения по рентгеновским данным с последующей ручной регулировкой в программе COOT и дальнейшим уточнением в программе Phenix.refine.

Сбор данных и уточнение статистики.

Сбор данных	Bcl-2 G101V+Пример 19a
Пучок синхротронного излучения	BL17U1
Пространственная группа	P 21 21 21

Размеры клетки (Å)	a=32,57 b=49,81 c=95,35
Углы (°)	α=90,00 β=90,00 γ=90,00
Разрешение (Å)	34,44-1,45 (1,47-1,45)
Общее количество отражений	352471 (13533)
Количество уникальных отражений	28364 (1393)
Завершенность (%)	100 (100)
Средний избыток	12,4 (9,7)
Rmerge[a]	0,066 (0,678)
I/sigma (I)	24,2 (3,7)
B-factor Вилс на (Å)	12,05
Уточнение	
Разрешение (Å)	26,89-1,45
Количество отражений	28298
rmsd длины связи (Å)	0,007
rmsd углы связи (°)	1,132
R_{work}[b] (%)	15,96
R_{free}[c] (%)	18,75
Средние B-факторы белка	17,55
карты Рамачандрана (%)	
Преимущественный	100
Допустимый	0,00
Отклоняющиеся значения	0,00

Значения в скобках относятся к оболочке с самым высоким разрешением.

[a] $Rmerge=\sum\sum_i|I(h)_i-\langle I(h)\rangle|/\sum\sum_i|I(h)_i|$, где $\langle I(h)\rangle$ представляет собой среднюю интенсивность эквивалента.

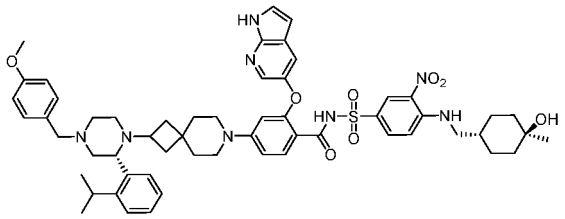
[b] $R_{work}=\sum|Fo-Fc|/\sum|Fo|$, где Fo и Fc – наблюдаемая и расчетная амплитуды структурного фактора соответственно.

[c] $R_{free}=\sum|Fo-Fc|/\sum|Fo|$, рассчитано с использованием набора тестовых данных, 5% от общего числа данных выбираются случайным образом из наблюдаемых отражений.

Фигура. Конформация примера 19a, синтезированная из промежуточного соединения 19-1a по способу A, и его карта электронной плотности. Пример 19a показан в виде палочки и окрашен в черный цвет, тогда как карта плотности показана в виде сетки в сером цвете. Абсолютная стереохимия углерода, обозначенного стрелкой, обозначена как (R)-конфигурация. (b) Сокристаллическая структура примера 19a с мутантом Bcl-2 G101V.

Как показано на фигуре a, абсолютная стереохимия примера 19a соответствует (R)-конфигурации хирального атома углерода пиперазинового кольца (углерод, указанный стрелкой) на основании его сокристаллической структуры с белком Bcl-2 G101V.

Таким образом, пример 19a, синтезированный из промежуточного соединения 19-1a в способе A, полученного в стадии 15, имеет химическое название 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид и химическую структуру



Учитывая, что абсолютная стереохимия соединения примера 19a, синтезированного из промежуточного соединения 19-1a в способе A, определяется как (R)-конфигурация по сокристаллической структуре с белком Bcl-2 G101V. Промежуточное соединение 19-1a в способе A считается имеющим (R)-конфигурацию, хорошо понимаемую химиками-органиками.

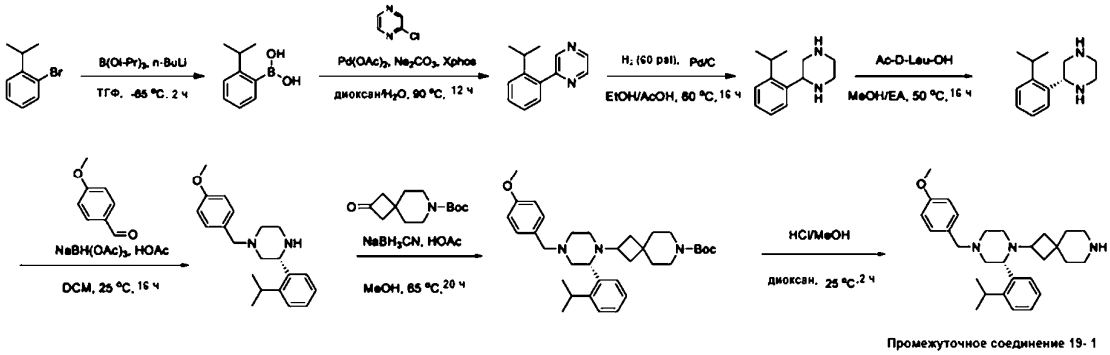
Способ B для синтеза промежуточного соединения 19-1a

Промежуточное соединение 19-1a

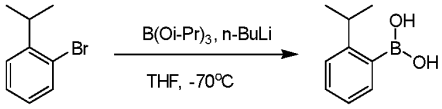
(R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан также получали путем альтернативной процедуры, как описано ниже.

Промежуточное соединение 19-1a в способе B:

Синтез (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (промежуточное соединение 19-1a в способе B):

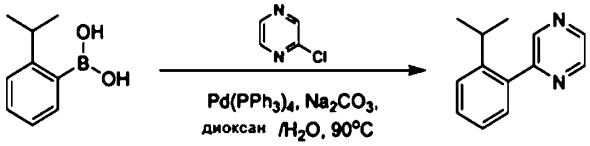


Стадия 1: синтез (2-изопропилфенил)бороновой кислоты



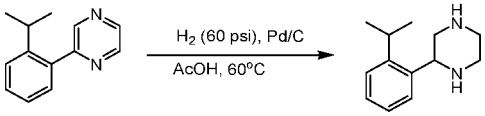
В раствор 1-бром-2-изопропилбензола (200 г, 1,00 моль) в ТГФ (2000 мл) добавляли n-BuLi (442,0 мл, 1,11 моль, 2,5 M в гексане) по каплям при -65°C. Раствор перемешивали при -65°C в течение 1 ч. Триизопропилборат (453,4 г, 2,41 ммоль) в ТГФ (500 мл) затем добавляли по каплям при -65°C. Раствор дополнительно перемешивали при -65°C в течение 1 ч. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение еще 1 ч. Водный раствор кислоты HCl (1,5 л, 1,5 моль, 1н.) добавляли по каплям при 20°C при перемешивании. Смесь перемешивали при 20°C в течение еще 1 ч и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 л × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (165 г, неочищенное вещество) в виде желтого масла, которое использовали для следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: синтез 2-(2-изопропилфенил)пиразин



В раствор (2-изопропилфенил)бороновой кислоты (165 г, 1,0 моль) в диоксане (1500 мл) и H_2O (150 мл) добавляли 2-хлорпиразин (138,3 г, 1,21 моль) и $Pd(PPh_3)_4$ (17,4 г, 15,10 ммоль) и Na_2CO_3 (213,3 г, 2,01 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: PE/EA (об./об.) = от 400/1 до 1/1) с получением 2-(2-изопропилфенил)пиразина (130 г, выход: 65%) в виде желтого масла.

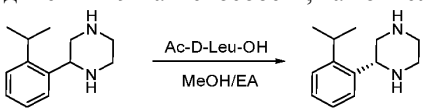
Стадия 3: синтез 2-(2-изопропилфенил)пиперазин



В раствор 2-(2-изопропилфенил)пиразина (102 г, 515,5 ммоль) в EtOH (1,5 л) и HOAc (100 мл) добавляли Pd/C (50 г, влажный). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. в атмосфере H_2 (60 фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3 л) и H_2O (1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части MeOH и затем экстрагировали с помощью EtOAc (1 л). Водную фазу подщелачивали с помощью 10% водн. раствора NaOH до pH= 13-14. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (1500 мл × 3). Объединенные органические фазы (раствор ДХМ) концентрировали в вакууме с получением 2-(2-изопропилфенил)пиперазина (96,6 г, выход: 91%) в виде выходного твердого вещества.

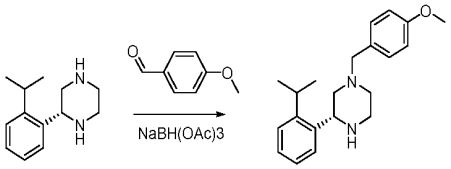
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,62-7,55 (m, 1H), 7,32-7,15 (m, 3H), 4,09 (dd, J=10,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,07-2,85 (m, 4H), 2,74-2,71 (m, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 205,5.

Стадия 4: Получение (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (абсолютная конфигурация "R" выведена из таковой промежуточного соединения 19-1a в способе B, как описано ниже)



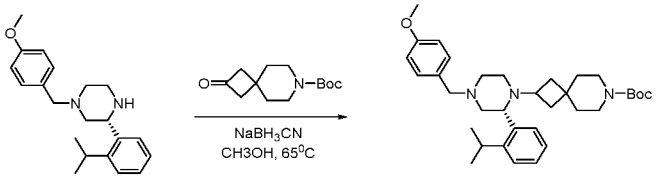
Соединение со стадии 3 разделяли в соответствии с методом разделения, известным в данной области (например, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 3161-3165). В раствор 2-(2-изопропилфенил)пиперазина (20,0 г, 98 ммоль) в MeOH/EA (об./об. = 1/10, 650 мл) добавляли расщепляющий агент Ac-D-Leu-OH, коммерчески доступный от Bidepharma (17,0 г) при ~50°C. Смесь нагревали с обратным холодильником. После добавления дополнительных 20 мл MeOH образовывался прозрачный раствор. Раствор затем охлаждали до комнатной температуры медленно (наблюдаемое осаждение твердого вещества) и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После фильтрации суспензии осадок промывали с помощью EA (100 мл), собирали и сушили в вакууме при 45°C (1 ч.) с получением ~15 г порошка, который затем разделяли между 1н. NaOH (100 мл) и ДХМ (150 мл). Органический слой отделяли и собирали, и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, концентрировали с получением твердого вещества, сушили на воздухе с получением (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (5,3 г, выход: 26,5%, >99% ee) в виде белого порошка. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 205,5.

Стадия 5: синтез (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина



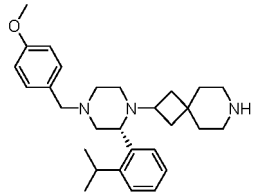
Смесь (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (1,5 г, 7,353 ммоль), 4-метоксибензальдегида (1,0 г, 7,353 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (2,4 г, 11,63 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили посредством насыщенного раствора $NaHCO_3$ (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали в вакууме с получением остатка и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/20 до 1/20) с получением продукта в виде желтого масла. (1,5 г, выход: 63,0%). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 325,2.

Стадия 6: синтез трет-бутил-(R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата



Смесь (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (130 мг, 0,401 ммоль), трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (240 мг, 1,003 ммоль), HOAc (60 мг, 1,003 ммоль) и $NaBH_3CN$ (64 мг, 1,003 ммоль) перемешивали при 65°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали в вакууме с получением остатка и затем очищали посредством препаративной ТСХ (элюент: EA/ДХМ (об./об.) = 1/1) с получением продукта в виде желтого масла. (150 мг, выход: 68,3%). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 548,4.

Стадия 7: синтез (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (промежуточное соединение 19-1a в способе B)



В раствор трет-бутил-(R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (150 мг, 0,274 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между ДХМ (20 мл) и 1н. NaOH (10 мл), органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (100 мг, выход: 81,6%). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,3.

Промежуточное соединение 19-1a в способе B также анализировали с помощью следующего способа хиральной ВЭЖХ.

Колонка	Lux® Amylose-1 (Phenomenex, 00F-4732-E0)
Размер колонки	4,6×150 мм, 5 мкм
Подвижная фаза	Гексан: EtOH (0,1% DEA) = 90:10
Скорость потока	0,8 мл/мин.
Длина волны	УФ 214 нм
Температура	22°C
Время удержания промежуточного соединение 19-1a в способе B	3,9 мин.

Было обнаружено, что промежуточное соединение 19-1a в способе B имеет время удерживания 3,9 мин, что соответствует времени удерживания промежуточного соединения 19-1a в способе A. Согласованность времени удерживания двух промежуточных соединений подтвердила, что промежуточное соединение 19-1a в способе B имеет (R)-конфигурацию на хиральном атоме углерода пиперазинового кольца.

Способ C для синтеза промежуточного соединения 19-1a.

Промежуточное соединение 19-1a

(R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан также получали согласно другой процедуре, как описано ниже.

Промежуточное соединение 19-1a в способе C:

синтез (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (промежуточное соединение 19-1a в способе C).

Стадия 1: синтез (R или S)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

В раствор (R или S)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3 г, 6,79 ммоль) и 4-метоксибензальдегида (1,11 г, 8,15 ммоль) в DCE (40 мл) добавляли AcOH (815,91 мг, 13,59 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (4,32 г, 20,38 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор Na_2CO_3 (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл × 3). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством MPLC (силикагель, элюент: PE/EA (об./об.) = от 10/1 до 2/1) с получением (R или S)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,6 г), выход: 94%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,33-7,26 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,63 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,33-3,11 (m, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 0,95 (m, 3H).

Стадия 2: синтез (R или S)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

Смесь (R или S)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азас пиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,6 г, 6,41 ммоль) в BH_3.THF (40 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (50 мл) при 0°C и перемешивали при 25°C в

течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (R или S)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,5 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 548,3.

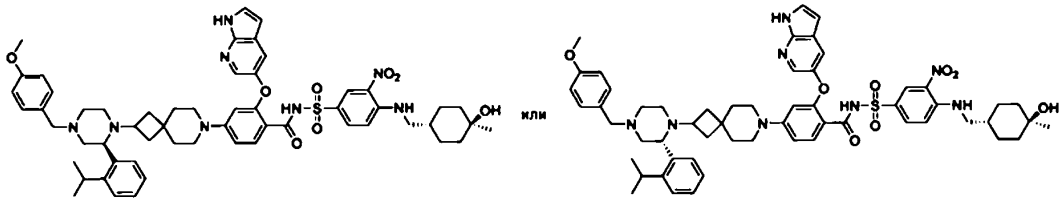
Стадия 3: синтез (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (промежуточное соединение 19-1a в способе C).

Смесь (R или S)-трет-бутил-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (3,5 г, 6,39 ммоль) в растворе HCl (40 мл, 4 M в MeOH) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие TFA). Остаток разбавляли с помощью H_2O (30 мл) и смесь подщелачивали насыщенным водн. раствором Na_2CO_3 до pH 9. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R или S)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (2,21 г), выход: 73%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 7,46 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,78 (s, 3 H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,40-3,27 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,92-2,68 (m, 6H), 2,65 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,64-1,45 (m, 4H), 1,35-1,27 (m, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,13 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 448,3.

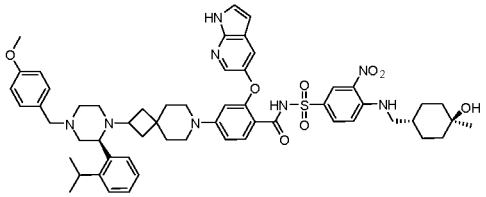
Пример 19b

2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S или R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



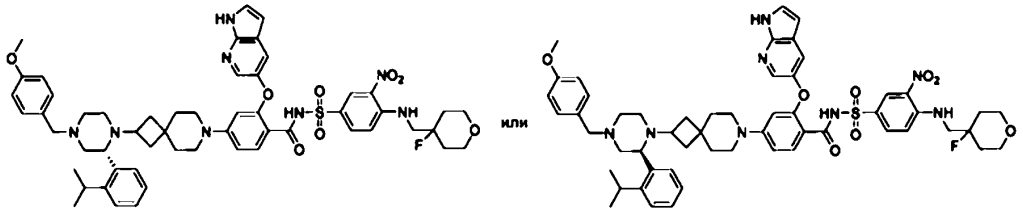
Соединение примера 19b синтезировали согласно подобным процедурам для примера 19a с (S или R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонаном (промежуточное соединение 19-1b) в качестве материала. (S или R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан (промежуточное соединение 19-1b) получали согласно подобным способам получения промежуточного соединения 19-1a, как описано выше. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1025,6.

Учитывая, что абсолютная стереохимия соединения примера 19a, синтезированного из промежуточного соединения 19-1a в способе A, а также промежуточного соединения 19-1a в способе A, имеют (R)-конфигурации, другой изомер с более медленным расщеплением после разделения SFC, т.е. промежуточное соединение 19-1b в способе A, имеет (S)-конфигурацию. Соединение примера 19b из промежуточного соединения 19-1b в способе A, как выводится, имеет (S)-конфигурацию, как это хорошо понимают химики-органики. Оно имеет химическое название 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид и химическую структуру:



Пример 32

(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пи перазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид



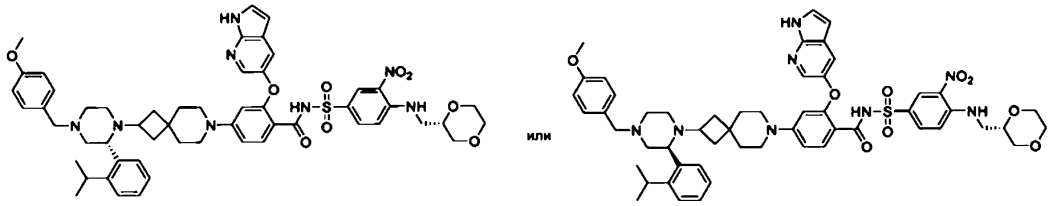
В раствор (R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-

метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (50 мг, 0,07 ммоль), 4-(((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (22 мг, 0,07 ммоль), EDCI (13 мг, 0,07 ммоль), DMAP (17 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TEA (21 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь промывали уксусной кислотой (30 мл, 10%), насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и солевым раствором (20 мл) последовательно. Органический слой отделяли, сушили над безводным $NaSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (элюент: ДХМ/MeOH (об./об.) = 20/1). (R или S)-2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид получали (12 мг) с выходом 19,30%.

^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,37 (br, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 7H), 6,90 (s, 2H), 6,64 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,72 (s, 9H), 3,52 (s, 3H), 2,95-2,92 (m, 7H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 1H), 1,79-1,76 (m, 4H), 1,64 (s, 2H), 1,23-1,20 (m, 11H), 1,07-1,01 (m, 4H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 1015,5.

Пример 33

N-((4-((((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил) бензамид

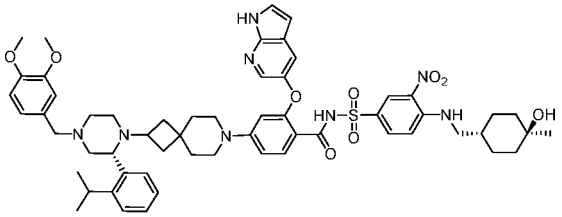


В раствор (R или S)-2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (50 мг, 0,07 ммоль), (S)-4-(((1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (22 мг, 0,07 ммоль), EDCI (13 мг, 0,07 ммоль), DMAP (17 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли TEA (21 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь промывали уксусной кислотой (30 мл, 10%), насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и солевым раствором (20 мл) последовательно. Органический слой отделяли, сушили над безводным $NaSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ. (R или S)-N-((4-((((S)-1,4-диоксан-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид (14 мг) получали, выход: 19,61%.

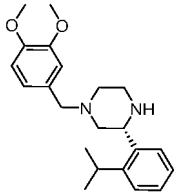
^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,64 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,44 (m, 4H), 7,22-7,20 (m, 4H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,86 (d, J=7,8 Гц, 2H), 6,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,79 (d, J=8,8 Гц, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,43 (m, 7H), 3,36 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 7H), 2,55 (s, 1H), 2,18 (s, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,23-1,18 (m, 10H), 1,09-1,03 (m, 4H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 999,5.

Пример 81a

2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



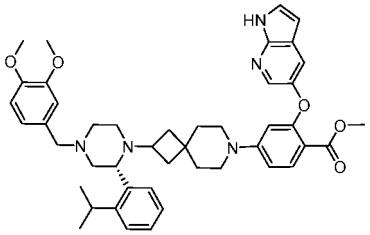
Синтез (R)-1-(3,4-диметоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина



Смесь (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (5,2 г, 25,49 ммоль), 3,4-диметоксибензальдегида (4,2 г, 25,49 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (10,8 г, 50,98 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при комнатной темпе-

ратуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили посредством насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/20 до 1/20) с получением указанного в заголовке продукта (6,2 г, выход: 68,7%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 355,2.

Синтез метил-(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата

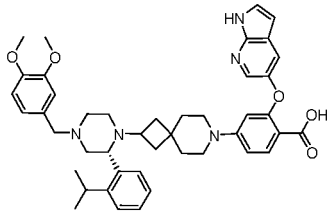


Смесь (R)-1-(3,4-диметоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (2,6 г, 7,345 ммоль),

метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бенз оата (3,6 г, 8,814 ммоль), HOAc (440 мг, 7,345 ммоль) и $NaBH_3CN$ (925 мг, 14,69 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между ДХМ (100 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/25 до 1/25) с получением метил-(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-из опропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата в виде белого твердого вещества. (2,5 г, 45,8%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,61 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,51-7,32 (m, 3H), 7,25-7,01 (m, 3H), 6,91-6,64 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,55-3,33 (m, 3H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,09-2,76 (m, 7H), 2,25-2,08 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,72-1,56 (m, 2H), 1,39-1,00 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 744,5.

Синтез (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты



В раствор метил-(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-из опропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензоата (1,5 г, 2,019 ммоль) в CH3OH (20 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли водн. раствор NaOH (6н., 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ДХМ (50 мл) и кислоту HCl (6н., 70 мл) добавляли и значение PH смеси регулировали до ~ 4-5. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (1,5 г, неочищенное вещество), которое использовали непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,05 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,71 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,50-7,30 (m, 3H), 7,25-7,03 (m, 3H), 6,91-6,63 (m, 4H), 6,35 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,76-3,65 (m, 6H), 3,58-3,31 (m, 4H), 3,07-2,79 (m, 7H), 2,26-2,09 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,73-1,55 (m, 2H), 1,42-0,95 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 730,5.

Синтез 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамида (пример 81a).

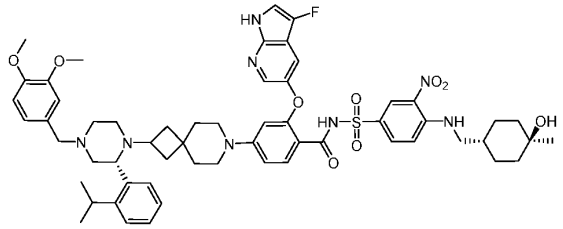
Раствор (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (1,5 г, 2,058 ммоль), 4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамиды (865 мг, 2,469 ммоль), EDCI (593 мг, 3,086 ммоль), DMAP (753 мг, 6,173 ммоль) и TEA (623 мг, 6,173 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор промывали с помощью 10% HOAc (50 мл × 2), насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ (80 мл), концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EA/ДХМ (об./об.) = от 1/1 до Ме-

ОН/ДХМ (об./об.) = 1/10) с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ТСХ (элюент: ДХМ/EA/MeOH (об./об./об.) = 10/5/1) и лиофилизировали. Пример 81a получали (750 мг, 35,0%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,71 (s, 1H), 11,43 (br, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,34-7,02 (m, 5H), 6,90 (s, 2H), 6,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,05-3,62 (m, 9H), 3,32-3,23 (m, 3H), 3,19-2,58 (m, ПН), 1,80-1,49 (m, 7H), 1,38-1,01 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1056,2.

Пример 127

4-(2-((R)-4-(3,4-Диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



Стадия 1: синтез трет-бутил-(R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3,4-диметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата

Раствор (R)-1-(3,4-диметоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (12,3 г, 34,75 ммоль), трет-бутил-2-оксо-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (16,6 г, 69,49 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли HOAc (4,2 г, 69,49 ммоль) и $NaBH_3CN$ (4,4 г, 69,49 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (100 мл), промывали насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и солевым раствором (50 мл x 2). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EA/PE (об./об.) = от 0/1 до 1/1).

трет-Бутил-(R)-2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3,4-диметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат получали (20,7 г). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 578,4.

Стадия 2: (R)-2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан.

В раствор трет-бутил-(R)-2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (20,7 г, 35,81 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (200 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После концентрирования смеси при пониженном давлении остаток разделяли между ДХМ (300 мл) и H_2O (200 мл). Водный слой отделяли и PH регулировали до ~14 водн. раствором NaOH (2н.), экстрагировали с помощью ДХМ (200 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (11,7 г, выход: 68,8%). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 478,3.

Стадия 3: метил-(R)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоат.

Смесь (R)-2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонана (3,9 г, 8,176 ммоль), метил-4-фтор-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата (2,5 г, 8,176 ммоль) и Na_2CO_3 (8,7 г, 81,76 ммоль) в ДМСО (100 мл) перемешивали при 95°C в течение 30 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в H_2O (150 мл). После экстрагирования с помощью EA (150 мл × 2) объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/30 до 1/30).

Метил-(R)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоат получали (4,3 г, выход: 69,4%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,47 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,52-7,29 (m, 3H), 7,24-7,04 (m, 3H), 6,91-6,67 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 6H), 3,61 (s, 3H), 3,55-3,34 (m, 3H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,11-2,79 (m, 7H), 2,25-2,09 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 2H), 1,40-0,99 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 762,5.

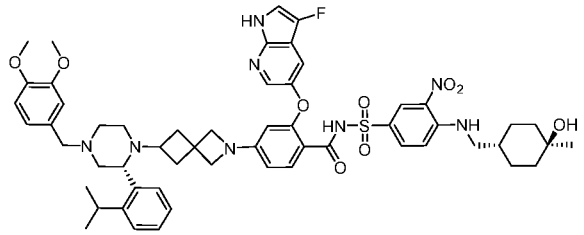
Затем согласно подобным процедурам для примера 81a получали 4-(2-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид (350 мг, 38,1 %).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,75-10,80 (m, 2H), 8,52 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54-6,82 (m, 10H), 6,68 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,14-3,62 (m, 9H), 3,30-2,58 (m, 14H), 1,85-1,48 (m,

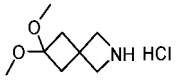
7H), 1,45-1,04 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1074,2.

Пример 141a

4-(6-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид



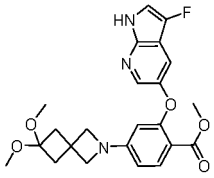
Стадия 1: синтез 6,6-диметокси-2-азаспиро[3.3]гептана хлороводорода



Смесь трет-бутил-6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (4,22 г, 20 ммоль) в растворе HCl (4 M в CH_3OH, 20 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После концентрирования в вакууме MeOH (50 мл) добавляли в остаток и затем полученную смесь концентрировали в вакууме (повторяли эту обработку дважды). Коричневый остаток суспендировали в EA (150 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Твердый осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта в виде грязно-белого порошка (3,61 г, выход: 83,2%).

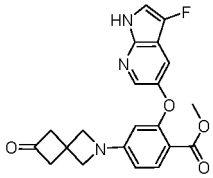
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 9,38 (br, 1H), 3,95-2,86 (m, 4H), 3,02 (s, 6H), 2,33-2,29 (m, 4H).

Стадия 2: синтез метил-4-(6,6-диметокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата



Смесь 6,6-диметокси-2-азаспиро[3.3]гептана гидрохлорида (1,27 г, 6,58 ммоль), метил-4-фтор-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата (1,0 г, 3,29 ммоль) и Na_2CO_3 (3,49 г, 32,9 ммоль) в ДМСО (20 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем гасили с помощью солевого раствора (200 мл). Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (150 мл × 2), промывали солевым раствором (200 мл × 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/EA (об./об.) = 5/1) с получением метил-4-(6,6-диметокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата (1,1 г, выход: 75,6%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 442,2.

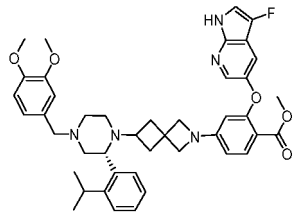
Стадия 3: синтез метил-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата



Смесь метил-4-(6,6-диметокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата (1,1 г, 2,49 ммоль) и кислоты HCl (1н., 10 мл) в ТГФ (10 мл) перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NaOH (6 н.) и значение pH регулировали до 8~10. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/EA (об./об.) = 5/1). Метил-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоат (940 мг, выход: 95,5%) получали в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,52 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 6,33-6,25 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,04 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,31 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 396,1.

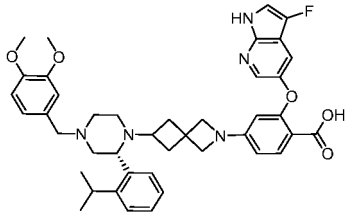
Стадия 4: синтез метил-(R)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата



В смесь (R)-1-(3,4-диметоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (844 мг, 2,38 ммоль) и метил-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата (940 мг, 2,38 ммоль) в CH_3OH (100 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (450 мг, 7,14 ммоль) и AcOH (286 мг, 4,76 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (100 мл), промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/EA (об./об.) = от 1/1 до ДХМ/MeOH (об./об.) 20/1).

Метил-(R)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоат (820 мг, выход: 47,1%) получали в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 734,4.

Стадия 5: синтез (R)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]г ептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензойной кислоты



В раствор метил-(R)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспир о[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата (820 мг, 1,12 ммоль) в ТГФ/MeOH (10 мл/10 мл) добавляли водн. раствор NaOH (10 мл, 6 М). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью кислоты HCl (1н.) и значение pH регулировали до 4~6. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/EA (об./об.) = от 1/1 до ДХМ/MeOH (об./об.) = 20/1).

(R)-4-(6-(4-(3,4-Диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]г ептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензойную кислоту (330 мг, выход: 40,9%) получали в виде грязно-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,00 (br, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53-7,18 (m, 6H), 7,05-6,73 (m, 3H), 6,16-6,10 (m, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 6H), 3,68-3,36 (m, 3H), 3,10-2,70 (m, 5H), 2,42-1,85 (m, 4H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,20-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 720,3.

Стадия 6: синтез примера 141a: 4-(6-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

В смесь (R)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензойной кислоты (540 мг, 0,75 ммоль) и 4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (386 мг, 1,13 ммоль), EDCI (215 мг, 1,13 ммоль), DMAP (275 мг, 1,13 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли TEA (227 мг, 2,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали с помощью уксусной кислоты (100 мл × 2, 10 %), насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ (150 мл) и солевого раствора (100 мл) последовательно. Органический слой отделяли, сушили над безводным $NaSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/EA (об./об.) = от 1/1 до ДХМ/MeOH (об./об.) = 20/1) с получением неочищенного продукта.

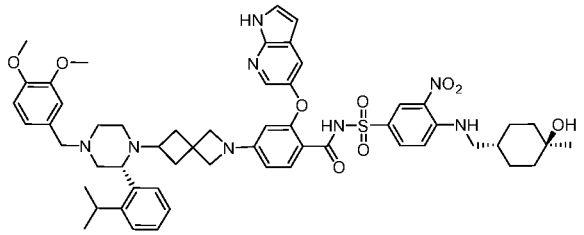
4-(6-((R)-4-(3,4-Диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]г ептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид (330 мг, выход: 42,1%) получали после дополнительной очистки посредством препаративной ТСХ (элюент: ДХМ/MeOH (об./об.) = 20/1).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,19 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,38 (m, 4H), 7,29-7,08 (m, 5H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,09-6,04 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,98-3,76 (m, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,68-3,36 (m, 5H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,05-2,55 (m, 5H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,39-1,10 (m, 9H), 1,08-1,00 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e)

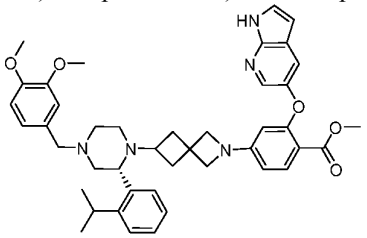
$[M+1]^+$ 1046,1.

Пример 145

2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

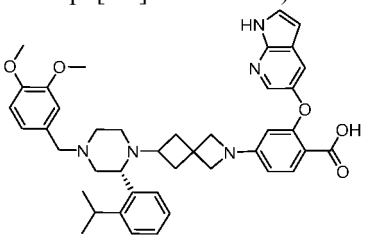


Стадия 1: синтез метил-(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата



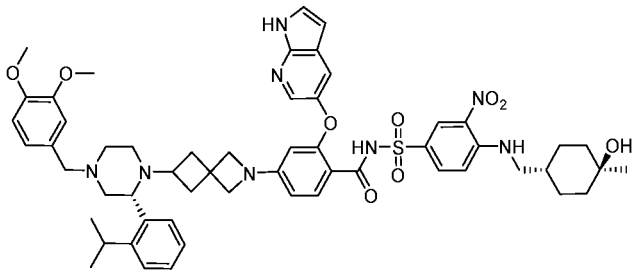
В раствор (R)-1-(3,4-диметоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (704 мг, 1,989 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бен зоат (750 мг, 1,989 ммоль), HOAc (239 мг, 3,978 ммоль) и $NaBH_3CN$ (251 мг, 3,978 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (100 мл), промывали водн. раствором NaOH (1н., 10 мл) и солевым раствором (50 мл × 2). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EA/ДХМ (об./об.) = 1/1, затем MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/50 до 1/50). Метил-(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоат (620 мг, выход: 43,6%) получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 716,4.

Стадия 2: (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойная кислота



В раствор метил-(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата (620 мг, 0,867 ммоль) в CH_3OH (10 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли водн. раствор NaOH (6н., 3 мл). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 3,5 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. После концентрирования смеси при пониженном давлении остаток выливали в ДХМ (40 мл) и кислоту HCl (6н., 3,5 мл). Значение PH смеси регулировали до ~ 4 с помощью разбавленной кислоты HCl. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества. (590 мг, неочищенное вещество). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 702,4.

Стадия 3: синтез примера 145: 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

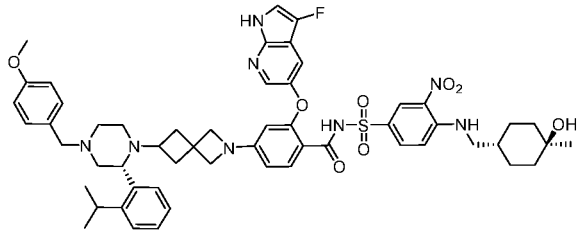


Смесь (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойной кислоты (550 мг, 0,785 ммоль), 4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (404 мг, 1,177 ммоль), EDCI (226 мг, 1,177 ммоль), DMAP (383 мг, 3,138 ммоль) и TEA (317 мг, 3,138 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью ДХМ (100 мл) и промывали с помощью 10% HOAc (20 мл × 2), насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ (20 мл). Органический слой отделяли, безводный Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: EA/ДХМ (об./об.) = 1/1, затем MeOH/ДХМ (об./об.) = 1/10) с получением неочищенного продукта. После дополнительной очистки посредством препаративной TCX (ДХМ/ACN/MeOH (об./об.) = 20/10/1) получали 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид (280 мг, выход: 34,8%).

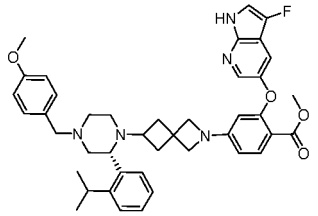
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,66-8,48 (m, 2H), 8,07-8,00 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,62-7,07 (m, 9H), 6,92 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,12-3,83 (m, 2H), 3,74 (d, J=7,6 Гц, 6H), 3,64-3,44 (m, 4H), 3,32-3,26 (m, 3H), 3,17-2,66 (m, 6H), 2,15-1,83 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,41-0,96 (m, 16H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1028,2.

Пример 155

2-((3-Фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид



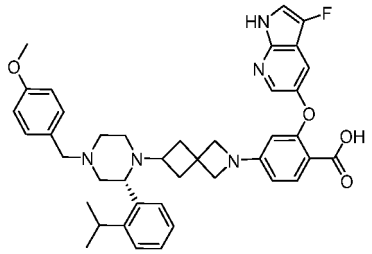
Стадия 1: синтез метил-(R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата



В смесь (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-(4-метоксибензил)пиперазина (2,05 г, 6,33 ммоль), метил-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата (2,5 г, 6,33 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (1,20 г, 19 ммоль) и AcOH (1,14 г, 19 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли с помощью ДХМ (100 мл). Эту смесь промывали солевым раствором (50 мл × 2) и затем водой (50 мл). Органический раствор сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/EA (об./об.) = от 1/1 до ДХМ/MeOH (об./об.) = 20/1).

Метил-(R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоат (3,2 г) получали с выходом 71,8%. $[M+1]^+$ 704,4.

Стадия 2: синтез (R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-мет оксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойной кислоты



В раствор метил-(R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата (3,2 г, 4,55 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли NaOH (10 мл, 6н.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь промывали с помощью уксусной кислоты (100 мл × 2, 10%), насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ (150 мл) и солевого раствора (100 мл) последовательно. Органический слой отделяли, сушили над безводным $NaSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/EA (об./об.) = от 1/1 до ДХМ/MeOH (об./об.) = 20/1). (R)-2-((3-Фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-мет оксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойную кислоту (2,2 г) получали с выходом 70,1%.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,96 (br, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,71 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53-7,08 (m, 8H), 7,05-6,73 (m, 2H), 6,16-6,10 (m, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H), 3,80-3,36 (m, 10H), 3,10-2,70 (m, 7H), 2,42-1,85 (m, 3H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H), 1,20-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 690,7.

Стадия 3: синтез 2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамида (Пример 155).

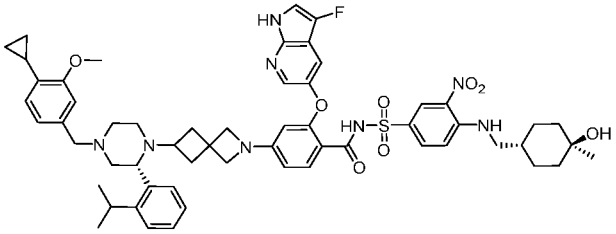
В смесь (R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойной кислоты (2,0 г, 2,90 ммоль) и 4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (1,50 г, 4,35 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли EDCI (826 мг, 4,35 ммоль), DMAP (1,06 г, 8,70 ммоль) и TEA (879 мг, 8,70 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью солевого раствора (100 мл), промывали с помощью раствора $AcOH/H_2O$ (1/10, 100 мл × 2), затем водн. раствора $NaHCO_3$ (250 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/EA (об./об.) = от 1/1 до ДХМ/MeOH (об./об.) = 20/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной ТСХ (элюент: ДХМ/CH_3CN/MeOH (об./об./об.) = 25/25/2).

2-((3-Фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид (972 мг) получали с выходом 33,0%.

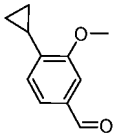
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,23 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,47-7,08 (m, 8H), 6,95-6,84 (m, 2H), 6,09-6,04 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,68-3,36 (m, 7H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,05-2,55 (m, 6H), 2,30-1,90 (m, 3H), 1,70-1,42 (m, 7H), 1,38-1,10 (m, 8H), 1,08-1,00 (m, 5H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1016,1.

Пример 232

4-(6-((R)-4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

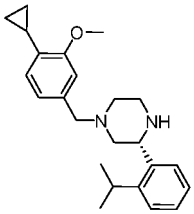


Стадия 1: синтез 4-циклопропил-3-метоксибензальдегида



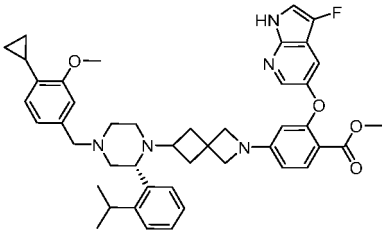
В раствор 4-бром-3-метоксибензальдегида (25,0 г, 116,3 ммоль) в 1,4-диоксане (500 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (31,0 г, 348,8 ммоль), K_2CO_3 (16,0 г, 116,3 ммоль), H_2O (10 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,7 г, 2,33 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Полученный осадок промывали с помощью EA (200 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 100-200 меш, элюент: EA/PE (об./об.) = от 0/10 до 1/10). 4-Циклопропил-3-метоксибензальдегид (19,5 г) получали с выходом 95,1%. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 177,2.

Стадия 2: синтез (R)-1-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина



В раствор (R)-2-(2-изопропилфенил)пиперазина (8,7 г, 42,6 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли 4-циклопропил-3-метоксибензальдегид (7,5 г, 42,6 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (10,8 г, 51,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционный раствор промывали с помощью 10% HOAc (100 мл × 2) и насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ (200 мл) последовательно. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 200-300 меш, элюент: EA/PE (об./об.) = 1/5, затем MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/30 до 1/30). (R)-1-(4-Циклопропил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин (9,8 г) получали с выходом 63,2%. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 365,3.

Стадия 3: синтез метил-(R)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата

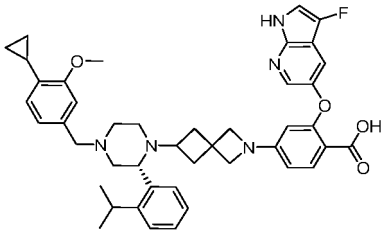


В раствор (R)-1-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (9,4 г, 25,8 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли метил-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоат (11,3 г, 28,4 ммоль), HOAc (3,1 г, 51,6 ммоль) и $NaBH_3CN$ (9,7 г, 154,9 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток разделяли между ДХМ (300 мл) и насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 200-300 меш, элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/50 до 1/50).

Метил-(R)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоат (18,0 г, выход: 93,7%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,30 (m, 3H), 7,25-6,99 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,75-6,67 (m, 2H), 6,13 (dd, J=2,0 Гц, 8,8 Гц, 1H), 5,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,58 (m, 6H), 3,56-3,41 (m, 3H), 3,40-3,13 (m, 3H), 2,92-2,67 (m, 3H), 2,24-1,86 (m, 6H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 1H), 1,24-1,13 (m, 3H), 1,09-0,98 (m, 3H), 0,88-0,78 (m, 2H), 0,58-0,49 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 744,7.

Стадия 4: синтез (R)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензойной кислоты



В раствор метил-(R)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензоата (18,0 г, 24,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) и MeOH (100 мл) добавляли водн. раствор NaOH (9,7 г, 242,3 ммоль, в 100 мл H_2O). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ДХМ (300 мл) добавляли в нее. Полученную смесь дополнительно охлаждали до ~10°C. Значение PH смеси регулировали до ~ 5 с помощью 6 н. кислоты HCl. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 200-300 меш, элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/10 до 1/10). (R)-4-(6-(4-(4-Циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензойную кислоту (15,0 г, выход: 84,9%) получали в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,99 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,51-7,32 (m, 3H), 7,25-6,99 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,76-6,66 (m, 2H), 6,12 (dd, J=2,0 Гц, 8,8 Гц, 1H), 5,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,15 (m, 9H), 2,93-2,66 (m, 3H), 2,24-1,88 (m, 6H), 1,75-1,61 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,24-1,13 (m, 3H), 1,09-0,98 (m, 3H), 0,88-0,78 (m, 2H), 0,58-0,49 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 730,6.

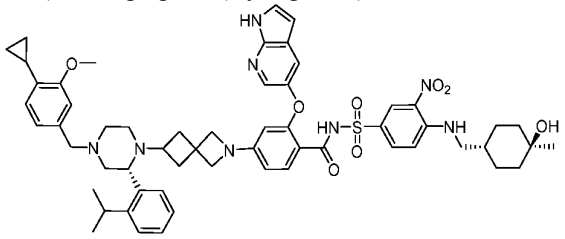
Стадия 5: синтез примера 232.

В смесь (R)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензойной кислоты (15,0 г, 20,6 ммоль) и 4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (7,1 г, 20,58 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли EDCI (5,9 г, 30,9 ммоль), DMAP (10,0 г, 82,30 ммоль) и TEA (8,3 г, 82,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью солевого раствора (100 мл), промывали с помощью раствора 10% HOAc (100 мл × 2), затем насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ (250 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (200-300 меш, элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/30 до 1/30). Указанный в заголовке продукт 4-(6-((R)-4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид (10,0 г) получали с выходом 46,1%.

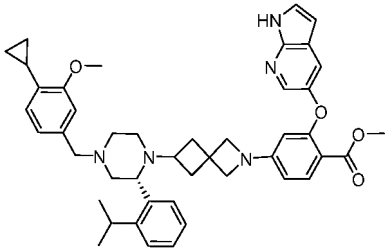
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,52 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,54-7,30 (m, 4H), 7,27-6,98 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,06 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67-3,42 (m, 7H), 3,32-3,14 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,34-2,14 (m, 2H), 2,13-1,88 (m, 4H), 1,74-1,49 (m, 6H), 1,33 (t, J=11,6 Гц, 3H), 1,24-0,96 (m, 11H), 0,89-0,78 (m, 2H), 0,60-0,48 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1055,8.

Пример 233

2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид

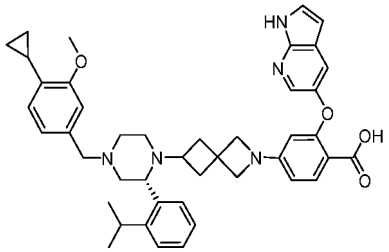


Стадия 1: синтез метил-(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата



В раствор (R)-1-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазина (2,0 г, 5,495 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли метил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоат (2,3 г, 6,044 ммоль), HOAc (0,6 г, 10,99 ммоль) и $NaBH_3CN$ (2,1 г, 32,97 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч. с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток разделяли между ДХМ (100 мл) и насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель, 200-300 меш, элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/50 до 1/50). метил-(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибен зил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоат (3,0 г, выход: 75,4%) получали. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 726,7.

Стадия 2: синтез (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойной кислоты



В раствор метил-(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибен зил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата (3,0 г, 4,138 ммоль) в ТГФ (30 мл) и MeOH (20 мл) добавляли водн. раствор NaOH (1,7 г, 41,4 ммоль, в 20 мл H_2O). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ДХМ (100 мл) добавляли в нее. Полученную смесь дополнительно охлаждали до -10°C. Значение PH смеси регулировали до ~ 5 с помощью 6н. кислоты HCl. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали, и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель, 200-300 меш, элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/10 до 1/10). Кислотный продукт (2,7 г, выход: 91,8%) получали в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 712,7.

Стадия 3: синтез примера 233

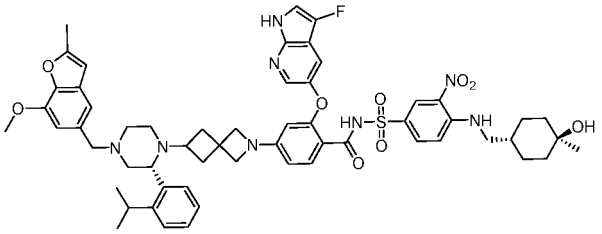
В смесь (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойной кислоты (2,7 г, 3,797 ммоль), 4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (1,3 г, 3,797 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли EDCI (1,1 г, 5,696 ммоль), DMAP (1,8 г, 15,19 ммоль) и TEA (1,5 г, 15,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали с помощью раствора 10% HOAc (50 мл × 2), затем насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (200-300 меш, элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/30 до 1/30)).

2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид (2,5 г, выход: 53,6%) получали.

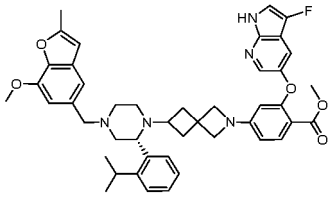
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,60-7,28 (m, 4H), 7,26-7,00 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,66-3,40 (m, 7H), 3,31-3,14 (m, 3H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,32-2,12 (m, 2H), 2,11-1,86 (m, 4H), 1,76-1,48 (m, 6H), 1,33 (t, J=6,8 Гц, 3H), 1,23-0,96 (m, 11H), 0,88-0,78 (m, 2H), 0,60-0,48 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1038,2.

Пример 338

2-((3-Фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид



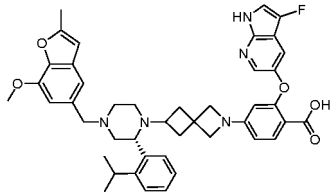
Стадия 1: синтез метил-(R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата



В раствор (R)-3-(2-изопропилфенил)-1-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазина (9,0 г, 23,81 ммоль) в DCE (300 мл) добавляли метил-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-оксо-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоат (12,3 г, 30,95 ммоль), HOAc (2,9 г, 47,62 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (10,0 г, 47,62 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили посредством насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ (300 мл). Органический слой затем отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/50 до 1/50). Метил-(R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4 -((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил) бензоат (13,0 г, выход: 72,1%) получали.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (t, J=2,4 Гц, 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,24-7,04 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,12 (dd, J=2,0 Гц, 8,8 Гц, 1H), 5,74 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70-3,40 (m, 10H), 3,33-3,17 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,25-1,86 (m, 5H), 1,76-1,60 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 1H), 1,19 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,01 (d, J=6,0 Гц, 3H). MC (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 758,5.

Стадия 2: синтез (R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойной кислоты



В раствор метил-(R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензоата (13,0 г, 17,17 ммоль) в ТГФ (65 мл) и MeOH (65 мл) добавляли водн. раствор NaOH (6,9 г, 171,7 ммоль, в 65 мл H_2O). Смеси перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 35°C и дополнительно перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до ~10°C смесь разбавляли с помощью ДХМ (200 мл) и затем PH регулировали до ~ 5 с помощью 6н. кислоты HCl. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водн. раствором $NaHCO_3$ (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/15 до 1/15). (R)-2-((3-Фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-ме токси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойную кислоту (11,0 г) получали с выходом 86,2%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ ppm: 12,07 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53-6,95 (m, 8H), 6,62-6,39 (m, 1H), 6,13 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,47-4,15 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79-3,33 (m, 7H), 3,14-2,58 (m, 5H), 2,42 (s, 3H), 2,29-1,83 (m, 3H), 1,77-1,55 (m, 1H), 1,46-0,92 (m, 8H), 1,42-1,27 (m, 3H), 1,24-0,99 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 744,5.

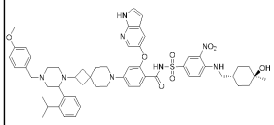
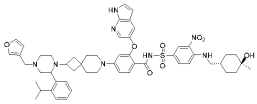
Стадия 3: синтез примера 338

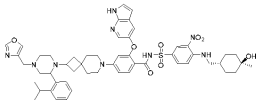
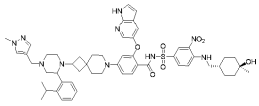
В раствор (R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-((7-ме токси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензойной кислоты (11,0 г, 14,80 ммоль), 4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитробензолсульфонамида (5,6 г, 16,29 ммоль) в ДХМ (500 мл) добавляли EDCI (4,3 г, 22,21 ммоль), DMAP (7,3 г, 59,22 ммоль) и TEA (6,0 г, 59,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. N,N-диметилэтилендиамин (10 мл) затем добавляли в реакционную смесь и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь промывали с помощью раствора 10% HOAc (300 мл × 2), затем насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$ (400 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: MeOH/ДХМ (об./об.) = от 0/30 до 1/30). 2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид (пример 338, 7,5 г, выход: 47,3%) получали.

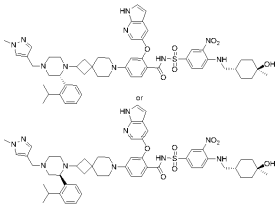
^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ ppm: 11,48 (s, 1H), 8,55-8,38 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,50-7,26 (m, 4H), 7,22-6,90 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,01 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,39 (m, 7H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,74-2,50 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30-1,83 (m, 5H), 1,68-1,44 (m, 6H), 1,36-1,22 (m, 3H), 1,18-0,92 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1069,9.

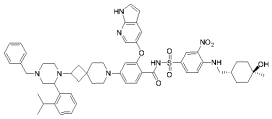
Следуя процедурам, по существу идентичным процедурам примера 19а, или используя аналогичные способы или стратегии синтеза, примеры 19-31 и примеры 34-371 в табл. 2 получали из соответствующих промежуточных соединений.

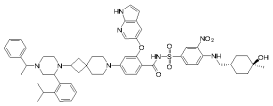
Таблица 2

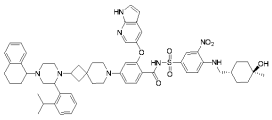
Пр.	Структура	Название соединения	Данные	
19		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,24 (s, 5H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,96-2,93 (m, 7H), 2,27 (s, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,62-1,60 (m, 7H), 1,37-1,03 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1027,0.	
20		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(фуран-3-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,74 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,68-8,55 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,59-7,03 (m, 9H), 6,71 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,62-6,48 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,93-3,65 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 4H), 3,18-2,76 (m, 9H),	

			2,39-1,99 (m, 2H), 1,80-1,55 (m, 7H), 1,44-1,26 (m, 10H), 1,21-1,11 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 986,1	
21		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(оксазол-4-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,49-11,13 (m, 1H), 10,99-10,76 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,56-7,41 (m, 3H), 7,29 (s, 3H), 7,07-7,05 (m, 1H), 6,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,96-2,94 (m, 8H), 1,99 (s, 1H), 1,62-1,60 (m, 6H), 1,23 (s, 14H), 1,10 (s, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 990,2.	
22		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-и	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 11,26-10,82 (m, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (s, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,64 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,36 (s,	

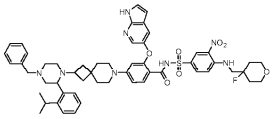
		л)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,79 (s, 5H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,96-2,90 (m, 8H), 2,34-2,30 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,68-1,60 (m, 7H), 1,30-1,18 (m, 14H), 1,11-1,08 (m, 7H). МС (ИЭР,m/e) $[M+1]^+$ 999,9.	
22a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,62-8,45 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,89-7,63 (m, 2H), 7,57-6,95 (m, 9H), 6,72-6,56 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,95-3,65 (m, 5H), 3,34-3,21 (m, 5H), 3,20-2,79 (m, 8H), 2,72-2,52 (m, 2H), 2,40-2,23 (m, 1H), 1,80-1,49 (m, 7H), 1,40-1,24 (m, 6H), 1,22-1,02 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 999,6	
22b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофени	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,64 (s, 1H), 11,05 (br, 1H), 8,55 - 8,45 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,8	

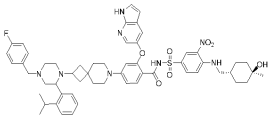
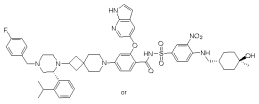
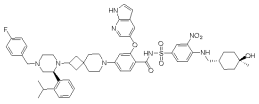
		л)сульфонил)-4-(2-((S или R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 7,16-7,05 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,62-3,40(m, 3H), 3,32-3,20 (m, 3H), 3,06-2,80 (m, 8H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,35-1,93 (m, 3H), 1,73-1,52 (m, 7H), 1,38-1,20 (m, 10H), 1,15-1,08 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 999,6.	
23		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 11,30 (br, 1H), 8,49-8,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,40-7,51 (m, 4H), 7,02-7,28 (m, 10H), 6,63 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,25-3,28 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 7H), 2,54 (s, 1H), 2,21-2,01 (m, 3H), 1,63-1,69 (m, 4H),	

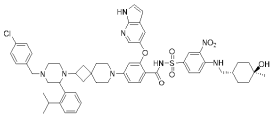
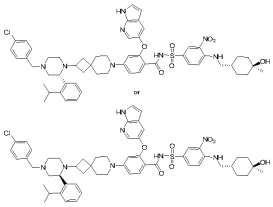
			1,52-1,55 (m, 2H), 1,02-1,26 (m, 22H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 995,6	
24a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,36 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,43-7,01 (m, 10H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,19-2,75 (m, 9H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,25-1,95 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 7H), 1,38-1,23 (m, 14H), 1,15-1,08 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1009,9.	
24b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,47 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,40-7,01 (m, 10H),	

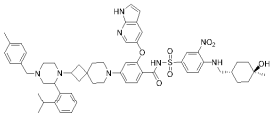
		фенилэтил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	6,68-6,63 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,59-3,42 (m, 2H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,23-2,85 (m, 8H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 7H), 1,38-1,23 (m, 14H), 1,17-1,08 (m, 8H).МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1009,9.	
25a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,12-7,00 (m, 5H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 2,67 (s, 2H), 1,96-1,93 (m, 4H), 1,60-1,56 (m, 9H), 1,25-1,22 (m, 13H), 1,17-1,06 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1035,9.	

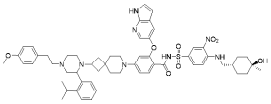
25 b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,29 (s, 2H), 7,05-7,02 (m, 8 Гц, 7H), 6,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,98-2,96 (m, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,15-2,13 (m, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,62-1,60 (m, 5H), 1,24 (s, 7H), 1,11 (s, 3H), 0,98-0,95 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1035,9.	
26		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фенетилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,43-10,78 (m, 1H), 8,65-8,47(m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,90-7,70 (m, 1H), 7,58-7,37 (m, 4H), 7,37-7,11 (m, 8H), 7,11-6,96 (m, 1H), 6,69-6,58 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,19-6,05 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,97-3,67 (m,	

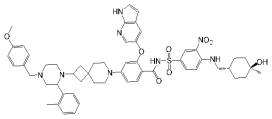
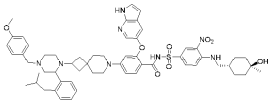
			1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,29- 2,55 (m, 17H), 2,08-1,93(m, 1H), 1,82-1,49 (m, 7H), 1,3,8-1,25 (m, 6H), 1,22-1,14(m, 6H), 1,14-1,05 (m, 5H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1010,1.	
27		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,47-11,20 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48-7,47 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 10H), 6,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,73-3,70 (m, 5H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,95-2,94 (m, 7H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,78-1,76 (m, 4H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,24-1,20 (m, 12H), 1,04 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 986,0.	

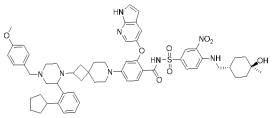
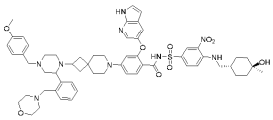
28		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,55 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,36 (s, 3H), 7,26-7,00 (m, 6H), 6,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,96-2,93 (m, 7H), 2,67 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,10- 1,93 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 7H), 1,26-1,05 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1014,1	
28a	 or 	2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,42-11,17 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,36 (s, 3H), 7,15-7,10 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,38 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,96-2,90 (m, 7H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,66 (s, 4H), 1,57-1,52 (m, 2H),	

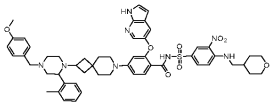
			1,30-1,26 (m, 10H), 1,15-1,10 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1013,7.	
29		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,34 (s, 0,7H), 10,78 (s, 0,3H), 8,63-8,48 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,91-7,62 (m, 2H), 7,57-7,01 (m, 12H), 6,73-6,54 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,72-4,48 (m, 0,5H), 4,26 (s, 1H), 3,89-3,50 (m, 2,5H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,34-3,10 (m, 4H), 3,10-2,82 (m, 6H), 2,82-2,58 (m, 2H), 2,34-2,16 (m, 1H), 2,15-1,91 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,48-1,27 (m, 5H), 1,23-0,95 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1030,8.	
29 a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пип	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,63-8,48 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,73 (m, 1H),	

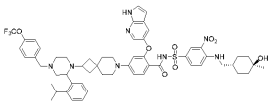
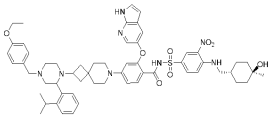
		еразин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,55-7,44 (m, 3H), 7,44-7,30 (m, 5H), 7,30-7,15 (m, 2H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,72-6,55 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,68-3,50 (m, 2H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,32-3,13 (m, 3H), 3,11-2,80 (m, 7H), 2,72-2,52 (m, 2H), 2,30-2,11 (m, 1H), 2,11-1,92(m, 1H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,23 (m, 8H), 1,23-1,15 (m, 4H), 1,15-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1030,6.	
30		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29-7,08 (m, 7H), 7,03 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,19-6,11 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H),	

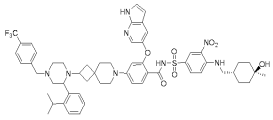
			3,29-3,22 (m, 3H),3,05-2,81 (m, 8H), 2,29-2,23 (m, 4H), 1,75-1,58 (m, 5H), 1,54 (d, J = 12,8 Гц, 3H), 1,41-1,20 (m, 10H), 1,19-1,14 (m, 3H), 1,13 (s, 1H), 1,12-0,95 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1009,5.	
31		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,65 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,78-7,65 (m, 1H), 7,57-7,36 (m, 4H), 7,31-7,18 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 3H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,09-2,71 (m, 11H), 2,69-2,61 (m, 1H), 1,75-1,49 (m, 7H), 1,37-1,24 (m, 7H), 1,22-1,12 (m, 7H), 1,10 (s, 6H). МС (ИЭР, m/e)	

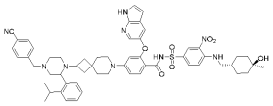
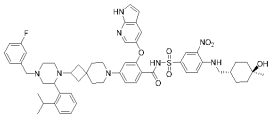
			$[M+1]^+$ 1039,5.	
34		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(4-(4-метоксибензил)-2-(о-толил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,29 (s, 3H), 7,12-6,98 (m, 3H), 6,91 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,58 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,96-2,93 (m, 8H), 2,27 (s, 5H), 1,99 (s, 1H), 1,72-1,49 (m, 7H), 1,29-1,26 (m, 10H), 1,13-1,10 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 997,5.	
35		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изобутилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,6.	

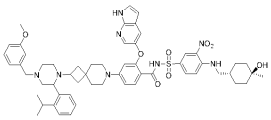
36		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопентилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,24 (br, 1H), 8,60-8,51 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,30-7,02 (m, 7H), 6,89 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,07-2,83 (m, 9H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,03-1,87 (m, 3H), 1,84-1,72 (m, 8H), 1,57-1,50 (m, 4H), 1,39-1,26 (m, 7H), 1,19-1,07 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1052,5.	
37		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(4-(4-метоксибензил)-2-(2-(морфолинометил)фенил)пиперазин-1-ил)-7-азас	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,65 (s, 1H), 8,48 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,65-7,55 (s, 2H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,42-7,24 (m, 5H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,96-6,83 (m, 3H),	

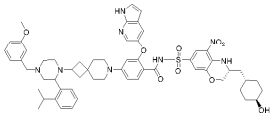
		пиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	6,76-6,63 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70-3,51 (m, 3H), 3,35-3,17 (m, 6H), 3,03-2,87 (m, 7H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,81-1,72 (m, 3H), 1,71-1,58 (m, 4H), 1,50-1,35 (dm, 6H), 1,32 (s, 2H), 1,25-1,14 (m, 6H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1082,6.	
38		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-метоксибензил)-2-(о-толил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm:1 1,68 (s, 1H), 11,29-10,96 (m, 1,0 H), 8,54 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,20-7,15 (m, 7H), 6,89 (s, 2H), 6,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,94-2,92 (m, 8H), 2,28 (s, 4H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 4H), 1,28-1,21 (m, 10H), 1,06	

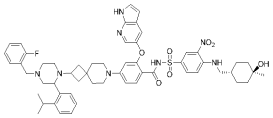
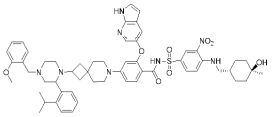
			(s, 1H), 0,85 (s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 969,6.	
39		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,62 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53-7,35 (m, 6H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,56-3,42 (m, 3H), 3,29-3,19 (m, 3H), 3,01-2,82 (m, 7H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 5H), 1,57-1,48 (m, 3H), 1,37-1,25 (m, 8H), 1,18-1,07 (m, 9H), 1,04-0,95 (m, 3H).МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1080,5.	
40		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-этоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспир	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,17 (br, 1H), 8,54-8,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8 Гц,	

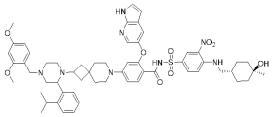
		о[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,05-7,49 (m, 10H), 6,84-6,92 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,96-4,01 (m, 2H), 3,69-3,86 (m, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,26-3,29 (m, 2H), 2,91-2,97 (m, 7H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,01-2,33 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 7H), 1,07-1,36 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,7	
41		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,39 (br, 1H), 8,51-8,55 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,46-7,53 (m, 5H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,25-3,28 (m, 2H), 2,90-2,96 (m, 5H), 2,18-2,23 (m, 2H), 1,99-2,00 (m, 1H), 1,52-1,69 (m, 7H), 1,02-1,35 (m, 24H). МС	

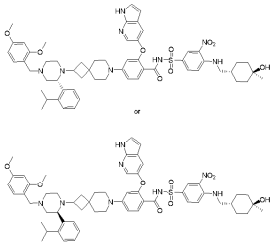
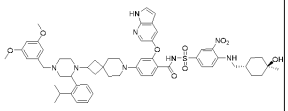
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1064,5	
42		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-цианобензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,64 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,55-8,31 m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,58-7,32 (m, 7H), 7,24-7,05 (m, 3H), 6,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,64-3,50 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 3H), 3,02-2,76 (m, 9H), 2,32-2,10 (m, 2H), 2,08-1,97(m, 1H), 1,74-1,57 (m, 6H), 1,54-1,48 (m, 3H), 1,37-1,25 (m, 8H), 1,23 (s, 3H), 1,21-1,09 (m, 5H), 1,09 (s, 5H), 1,04-0,97 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1020,5.	
43		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пипер	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,02 (s,	

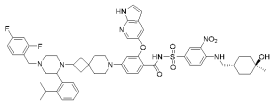
		азин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,78 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47-7,46 (m, 1H), 7,35 (s, 3H), 7,21-7,18 (m, 3H), 7,07 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,98 (s, 7H), 2,72 (s, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,65-1,58 (m, 6H), 1,32-1,30 (m, 10H), 1,13-1,12 (m, 5H), 1,04 (s, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1014,1.	
44		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,40 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,94-7,75 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,93-6,78 (m, 2H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,79-3,71 (m, 4H),	

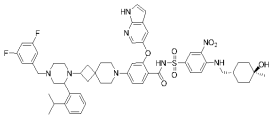
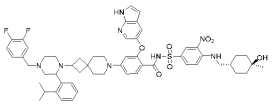
			3,60 (s, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,33-3,14 (m, 3H), 3,08-2,80 (m, 7H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,39-1,26 (m, 7H), 1,19-1,02 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1026,0.	
45		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((R)-3-(((1r,4R)-4-гидроксициклогексил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 3H), 7,43-7,10 (m, 6H), 7,03-6,80 (m, 3H), 6,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15(d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,83-3,70 (m, 5H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,32-2,80 (m, 8H), 2,79-2,56 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,86-1,50 (m, 5H), 1,49-1,32 (m, 7H), 1,22-1,02 (m, 14H). МС	

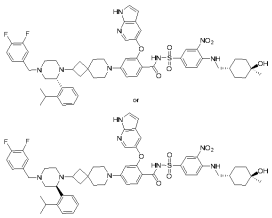
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1054,1.	
46		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(2-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1 H), 8,55 (s, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,49-7,36 (m, 7 H), 7,17-7,07 (m, 6 H), 6,65 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 6,16-6,13 (m, 1 H), 4,25 (s, 1 H), 3,71-3,65 (m, 3 H), 3,31-3,24 (m, 3 H), 2,94 (m, 8 H), 2,33-2,08 (m, 4 H), 1,75-1,42 (m, 7H), 1,41-1,18 (m, 10H), 1,13-1,07 (m, 10 H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1014,0.	
47		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,64-8,48(m, 2H), 8,06-7,96 (m, 1H), 7,94-7,64 (m, 1H), 7,59-7,16 (m, 8H), 7,16-6,77(m, 3H), 6,72-6,60 (m, 1H), 6,37 (s,	

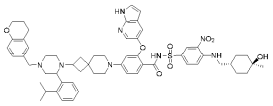
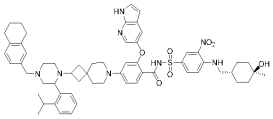
		]нонан-7-ил)бензамид	1H), 6,14 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,38 (m, 6H), 3,32-2,75 (m, 15H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,78-1,50 (m, 5H), 1,46-1,24 (m, 7H), 1,19-1,01 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1026,2.	
48		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,68-6,44 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,19-3,83 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,60 - 3,44 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 3H), 3,17-2,80 (m, 8H), 2,77-2,57 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,49-1,16 (m, 12H),	

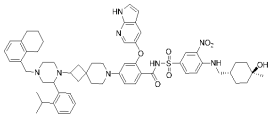
			1,14-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1055,9.	
48a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-4-(2,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,29 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,54-7,32 (m, 5H), 7,30-7,03 (m, 4H), 6,70-6,44 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,20-3,82 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 6H), 3,60-3,37 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 9H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 12H), 1,14-1,00 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1056,2.	
49		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-	^{1}H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,51-11,23 (m, 1H), 10,62-10,36 (m, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц,	

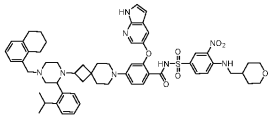
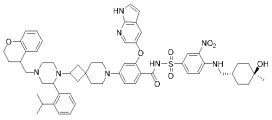
		N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,55-7,44 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,71 (s, 7H), 3,57 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,97-2,93 (m, 7H), 2,01 (s, 1H), 1,66 (s, 4H), 1,55-1,53 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 13H), 1,13-1,10 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 905,1.	
50		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(2,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,49 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (t, J = 9,6 Гц, 2H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,26-7,12 (m, 5H), 7,11-7,06 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 3H), 2,93-2,80 (m, 7H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,09-1,94 (m, 2H),	

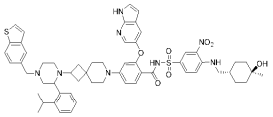
			1,71-1,59 (m, 5H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,19-1,15 (m, 3H), 1,12 (s, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,07-1,04 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1031,1.	
51		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,5-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,64-8,40 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,84-7,68 (m, 1H), 7,461-7,34(m, 4H), 7,34-6,90 (m, 8H), 6,70-6,57 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,65-3,44 (m, 4H), 3,31-3,20 (m, 4H), 3,10-2,76 (m ,8H), 2,31-2,11 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,76-1,49 (m, 7H), 1,39-1,28 (m, 4H), 1,20-1,02 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1031,7	
52		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспи	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,38 (br, 1H), 8,54-8,57 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8 Гц,	

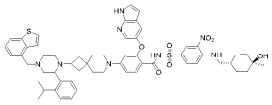
		ро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,37-7,50 (m, 5H), 7,06-7,20 (m, 4H), 6,65 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,53-3,63 (m, 2H), 3,26-3,33 (m, 2H), 2,91-2,97 (m, 8H), 2,01-2,33 (m, 3H), 1,52-1,69 (m, 7H), 1,04-1,36 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1031,6	
52a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,75 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,68-8,57 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 1H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,17-7,08 (m, 2H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,78-3,46 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,12-2,88 (m, 7H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 3H), 1,43-1,35 (m, 4H), 1,34-1,27 (m, 5H), 1,25-1,21 (m, 2H),	

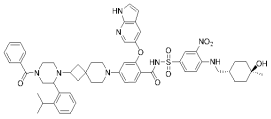
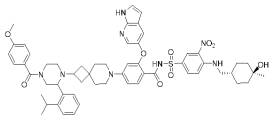
			1,20-1,18 (m, 1H), 1,18-1,14 (m, 4H), 1,13-1,06 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1031,9.	
53		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(хроман-6-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,23-10,95 (m, 1H), 10,74-10,62 (m, 0,5H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,08-7,05 (m, 4H), 6,65-6,63 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,96-2,91 (m, 8H), 2,69 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,68-1,58 (m, 7H), 1,38-1,15 (m, 11H), 1,12-1,10 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,7.	
54		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофени	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,17 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц,	

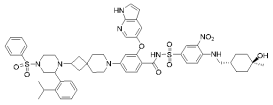
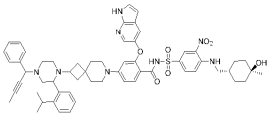
		л)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,38-7,10 (m, 4H), 7,09-6,96 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,84-3,35 (m, 3H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,07-2,72 (m, 8H), 2,69-2,60 (m, 5H), 2,35-1,95 (m, 2H), 1,74-1,51 (m, 10H), 1,39-1,15 (m, 12H), 1,14-1,02 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1049,7.	
55		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,47-11,33 (m, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,15-7,12 (m, 8H), 6,66 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,96-2,94 (m, 7H), 2,69 (s, 5H), 1,98 (s, 1H), 1,69-1,63 (m, 6H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 5H), 1,26-1,20 (m, 12H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,13 (s,	

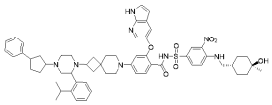
			1H), 1,10-1,06 (m, 4H), 1,03 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1049,7.	
56		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,22 (s, 2H), 7,12-7,02 (m, 2H), 7,02-6,91 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,84 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,32-3,22 (m, 5H), 2,98-2,91 (m, 7H), 2,73-2,70 (m, 6H), 2,20 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,91-1,90 (m, 1H), 1,79-1,55 (m, 8H), 1,36-1,15 (m, 11H), 1,03 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1021,7.	
57		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(хроман-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,31 (s, 1H),	

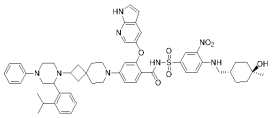
		(4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,26-7,06 (m, 5H), 7,04-6,97(m, 1H), 6,90-6,74 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,15-3,98 (m, 3H), 3,26-3,18 (m, 2H), 3,03 (brs, 1H), 2,98-2,80 (m, 8H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,31-2,15 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 5H), 1,52 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,38-1,24 (m, 7H), 1,26-1,17 (m, 5H), 1,16-1,11 (m, 4H), 1,08 (s, 5H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,6.	
58		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(бензо[b]тиофен-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,22 (s, 3H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,64 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H),	

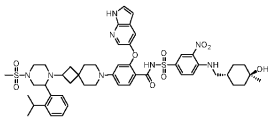
			4,24 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,29-3,26 (m, 3H), 2,96-2,94 (m, 7H), 2,72 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,63-1,60 (m, 7H), 1,29-1,20 (m, 13H), 1,13-1,10 (m, 4H), 1,05-1,02 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,7.	
59		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(бензо[b]тиофен-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,60-8,45 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,98-7,85 (m, 1H), 7,83-7,60 (m, 3H), 7,57-6,84 (m, 11H), 6,72-6,59 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,10-3,90 (m, 1H), 3,88-3,36 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 3H), 3,05-2,75 (m, 7H), 2,75-2,58 (m, 1H), 2,28-1,93 (m, 2H), 1,76-1,49 (m, 6H), 1,39-1,28 (m, 4H), 1,19-1,06 (m, 8H), 1,05-0,90 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,7	

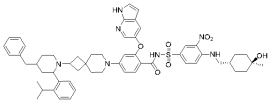
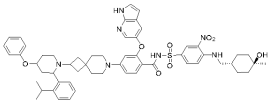
60		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-бензоил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,40 (br, 1H), 8,54-8,52 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,63-7,32 (m, 9H), 7,30-7,05 (m, 4H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,53-4,35 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,69-3,42 (m, 1H), 3,33-2,80 (m, 12H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 7H), 1,39-1,12 (m, 11H), 1,08-1,03 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1010,0.	
61		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,55-8,57 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,37-7,50 (m, 6H), 7,07-7,20 (m, 4H), 6,91-6,99 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,27-3,40 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 6H),	

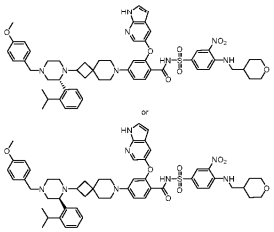
			1,99-2,09 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 8H), 1,09-1,36 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,6.	
62		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(фенилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,50-8,40 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,84-7,65 (m, 6H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,35-7,05 (m, 5H), 6,35(m, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20-2,70 (m, 6H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,78-1,50 (m, 8H), 1,40-1,05 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1045,5.	
63		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-фенилбут-2-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспи	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,43 (br, 1H), 8,60-8,45 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 5H), 7,37-7,01 (m, 8H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,56 (br,	

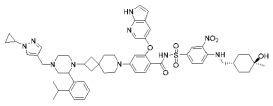
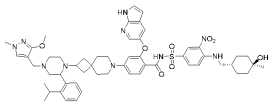
		ро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	1H), 4,26 (s, 1H), 3,58-3,35 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 3H), 3,04-2,80 (m, 7H), 2,35-2,21 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,73-1,52 (m, 8H), 1,38-1,20 (m, 7H), 1,15-1,08 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1033,6.	
64a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-фенилциклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,21 (br, 1H), 8,60-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52-7,43 (m, 4H), 7,33-7,13 (m, 8H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,60-3,41 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,17-2,80 (m, 10H), 2,44-1,37 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 4H), 1,74-1,51 (m, 9H), 1,39-1,26 (m, 15H), 1,24-1,05 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$	

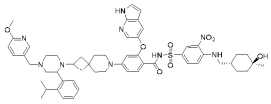
			1050,8.	
64 b			^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,21 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53-7,43 (m, 4H), 7,33-7,15 (m, 8H), 7,07 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,60-3,41 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,14-2,80 (m, 10H), 2,44-1,32 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 4H), 1,74-1,51 (m, 9H), 1,39-1,26 (m, 15H), 1,24-1,05 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1050,7.	
65		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 8,70-8,53 (m, 2H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 7,27-7,21 (m,	

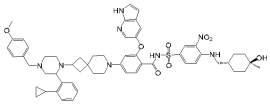
		-изопропилфенил)-4-фенилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	5H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 6H), 3,10-2,95 (m, 5H), 1,95-1,85 (m, 5H), 1,80-1,50 (m, 3H), 1,45-1,35 (m, 8H), 1,34-1,22 (m, 8H), 1,18-1,10 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 982,1.	
66		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,63-8,53 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,33-7,06 (m, 4H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,56 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 3,33-3,24 (m, 3H), 3,23-3,02 (m, 2H), 3,04-2,85(m, 9H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H),	

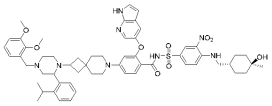
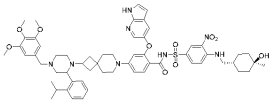
			1,74-1,50 (m, 7H), 1,39-1,12 (m, 16H), 1,08-1,03 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 984,0.	
67		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-бензил-2-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,63-8,40 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 3H), 7,38-7,15 (m, 8H), 7,12-6,98 (m, 1H), 6,73-6,60 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,90-4,70 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,80 (m, 6H), 2,35-1,94 (m, 5H), 1,74-1,58 (m, 4H), 1,58-1,49(m, 2H), 1,49-1,23 (m, 12H), 1,17-1,05 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 994,7	
68		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-фе	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,56-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 5H), 7,06 (d,	

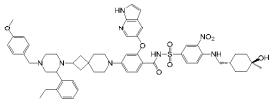
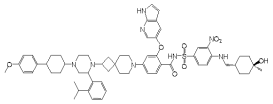
		ноксипиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	J = 8,0 Гц, 3H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,66 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,90 (m, 5H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 5H), 1,69-1,65 (m, 7H), 1,55-1,53 (m, 3H), 1,33-1,30 (m, 16H), 1,13-1,10 (m, 5H), 0,85-0,83 (m, 4H), 0,58 (s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 996,6.	
69		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,24 (s, 4H), 7,09 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 4H), 2,96-2,90 (m, 8H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,63-1,60 (m, 4H),	

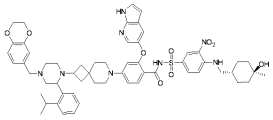
			1,23-1,10 (m, 13H), 1,06 (s, 4H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 998,0.	
70		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,87-7,75 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,82-3,63 (m, 3H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 3H), 3,15-2,79 (m, 9H), 2,37-2,28(m, 1H), 1,80-1,65 (m, 5H), 1,64-1,56 (m, 3H), 1,43-1,35 (m 4H), 1,29 (s, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,15 (s, 6H), 1,07-0,93 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1025,6.	
71		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4	1H ЯМР (ДМСО-d6) δ 11,69 (s, 1H), 8,65-8,51 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77	

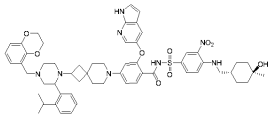
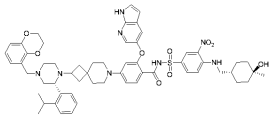
		-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	(d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,81-3,74(m, 4H), 3,71-3,63 (s, 3H), 3,32-3,23 (m, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,99-2,79 (m, 7H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 4H), 1,58-1,50 (m, 3H), 1,37-1,29 (m, 4H), 1,26-1,22 (m, 4H), 1,21-1,18 (m, 3H), 1,06(s, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1029,5.	
72		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,29 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,09-8,01 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,43-7,03 (m, 5H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,37 (s,	

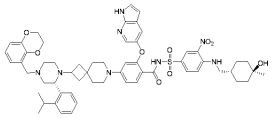
			1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64-3,45 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,07-2,72 (m, 7H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,45-1,85 (m, 3H), 1,74-1,51 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 13H), 1,14-1,02 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1027,1.	
73		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,29-11,06 (m, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (s, 4H), 7,25 (s, 3H), 7,11 (s, 3H), 6,89 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,72 (s, 4H), 3,62-3,47 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,98-2,90 (m, 8H), 1,99 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,56-1,50 (m, 3H), 1,30-1,26 (m, 11H), 1,09 (s, 5H), 0,87-0,83 (m, 5H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 1024,1.	

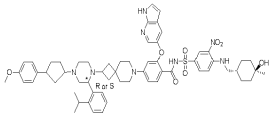
74		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(2,3-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41-11,12 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 4H), 7,28-6,84 (m, 7H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,63-3,60 (m, 5H), 3,28 (s, 2H), 2,98-2,90 (m, 7H), 2,68 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,73-1,49 (m, 7H), 1,37-0,97 (m, 22H). МС (ИЭР) m/e $[M+1]^+$ 1056,1.	
75		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3,4,5-триметоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,29 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,43-7,03 (m, 5H), 6,74-6,59 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 3,64-3,45 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 3H), 3,09-2,82 (m, 7H), 2,79-2,55 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 1H),	

			2,09-1,95 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 12H), 1,14-1,02 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1085,5.	
76		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,17 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,43-7,03 (m, 7H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64-3,47 (m, 3H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,15-2,55 (m, 11H), 2,35-1,95 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 6H), 1,39-1,19 (m, 8H), 1,18-1,00 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1011,5.	
77		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофени	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,65-8,48 (m, 2H), 8,19-7,87 (m, 2H),	

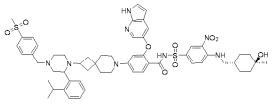
		л)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	7,85-7,74 (m, 1H), 7,59-7,13 (m, 8H), 7,11-6,98 (m, 1H), 6,94-6,81 (m, 2H), 6,75-6,81 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81-5,39 (m, 1H), 3,89-3,57 (m, 9H), 3,46-3,34 (m, 4H), 3,34-3,22 (m, 3H), 3,09-2,65 (m, 6H), 2,29-1,76 (m, 8H), 1,76-1,47 (m, 9H), 1,41-1,27 (m, 6H), 1,20-1,01 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1093,5	
78		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,64-8,46 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,84-7,62 (m, 1H), 7,57-7,36 (m, 4H), 7,35-7,10(m, 3H), 7,10-6,99 (m, 1H), 6,96-6,72 (m, 3H), 6,72-6,58 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 4H), 3,91-3,43 (m, 3H), 3,32-3,17 (m, 5H), 3,10-2,55 (m, 9H),	

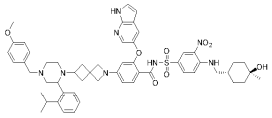
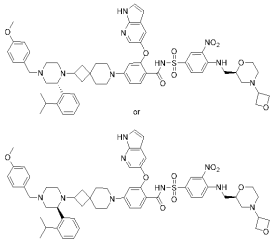
			1,78-1,50 (m, 6H), 1,41-1,24 (m, 6H), 1,22-1,15 (m, 4H), 1,15-0,98 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1053,5	
79		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,44 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,89-7,74 (m, 2H), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,40-7,13 (m, 3H), 7,12-6,62 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,28-4,17 (m, 5H), 3,78-3,55 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 5H), 3,30-2,63 (m, 10H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 11H), 1,14-1,02 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1054,1.	
79 a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(R-4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,15 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,89-7,74 (m, 1H), 7,54-7,13 (m, 6H), 7,12-6,62 (m, 5H), 6,37 (s,	

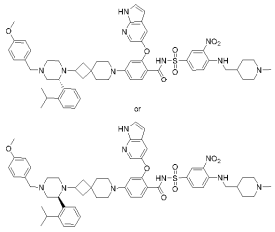
		)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 6,15 (s, 1H), 4,28-4,17 (m, 5H), 3,94-3,55 (m, 2H), 3,45-3,25 (m, 2H), 3,20-2,63 (m, 12H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 10H), 1,14-1,02 (m, 9H).МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1053,8.	
79 b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(S-4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,45-11,00 (m, 1H), 8,63-8,45 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,55-6,73 (m, 10H), 6,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,36-3,90 (m, 6H), 3,81-3,39 (m, 2H), 3,31-2,61 (m, 12H), 2,46-2,28 (m, 1H), 2,19-1,93 (m, 1H), 1,73-1,46 (m, 6H), 1,40-0,87 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[1/2M+1]^+$ 527,8	

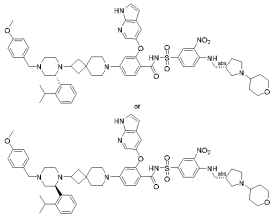
80a		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(цис- или транс)-(4-метоксифенил)-циклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид;	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 8,64-8,50 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56-7,42 (m, 4H), 7,36-7,04 (m, 6H), 6,94-6,80 (m, 2H), 6,71-6,60 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02-3,85 (m , 1H), 3,72 (s, 3H), 3,64-3,42 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,18-2,81 (m, 10H), 2,46-2,24 (m, 1H), 2,14-1,82 (m, 4H), 1,73-1,50 (m, 8H), 1,40-0,95 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M/2+1]^+$ 540,6.	
80b		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(транс- или цис)-(4-метоксифенил)-циклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 8,66-8,50 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58-7,42 (m, 4H), 7,34-7,02 (m, 6H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,71-6,61 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,01-3,85 (m , 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62-3,40 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H),	

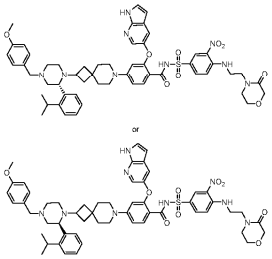
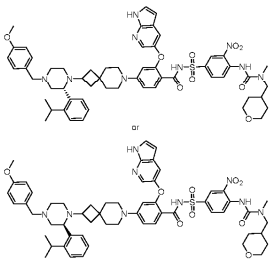
		нонан-7-ил)бензамид	3,16-2,81 (m, 10H), 2,44-2,19 (m, 1H), 2,10-1,49 (m, 12H), 1,44-0,93 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M/2+1]^+$ 540,7.	
81		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73 (s, 7H), 3,56 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,93 (m, 8H), 2,03 (s, 1H), 1,73-1,50 (m, 7H), 1,39-0,96 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1055,7.	
81 b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((S)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-ни	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,25 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,54-7,04 (m, 8H), 6,96-6,76 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s,	

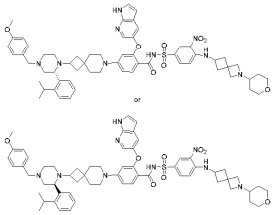
		трофенил)сульфонил)бензамид	1H), 3,98-3,80 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,62-3,40 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,20-2,75 (m, 10H), 2,10-1,94 (m, 4H), 1,75-1,52 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 13H), 1,14-1,02 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1055,8.	
82		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(метилсульфонил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 10,41 (s, 0H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,68 (s, 0H), 4,25 (s, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,98-2,96 (m, 8H), 2,22 (s, 1H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,74-1,49 (m, 7H), 1,29-1,20 (m, 11H), 1,18-1,14 (m, 3H), 1,10 (s, 4H), 1,06-1,03 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1074,3.	

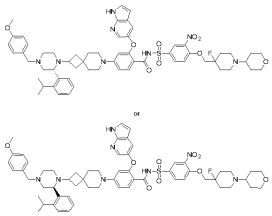
83		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,72-8,51 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,71-6,98 (m, 11H), 6,97-6,78 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,10-5,95 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68-3,41 (m, 6H), 3,33-3,16 (m, 4H), 3,10-2,82 (m, 3H), 2,77-2,61 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,03-1,90(m, 2H), 1,75-1,47 (m, 6H), 1,40-1,28 (m, 3H), 1,21-1,00 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 998,0.	
84		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((((R)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,48 (s, 4H), 7,23 (s, 6H), 6,89 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 5H), 3,56 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,24-3,14 (m, 1H),	

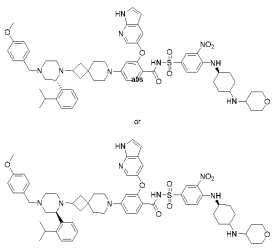
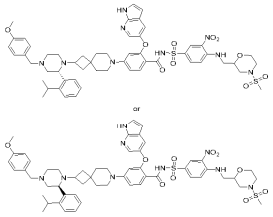
			2,96-2,91 (m, 7H), 2,78-2,76 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 15H), 1,06 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1055,4.	
85		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,65 (s, 1H), 11,51-11,18 (m, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 5H), 7,22 (s, 4H), 7,11 (s, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,72 (s, 4H), 2,94-2,90 (m, 9H), 2,67 (s, 4H), 2,27-2,11 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,89-1,86 (m, 3H), 1,64 (s, 2H), 1,47-1,46 (m, 3H), 1,30-1,28 (m, 3H), 1,20-1,17 (s, 4H), 1,06-1,04 (m, 5H), 0,86-0,84 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1010,4.	

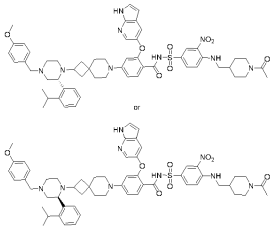
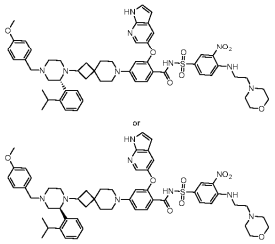
86		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((((S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирролидин-3-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,35-7,21 (m, 4H), 7,19-7,04 (m, 2H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,68 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,96 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,39 (s, 4H), 3,32 (t, J = 12,0 Гц, 3H), 3,05-2,87 (m, 7H), 2,73 (s, 1H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 5H), 1,42-1,29 (m, 8H), 1,27-1,21 (m, 4H), 1,14-1,06 (m, 4H), 0,92-0,88 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1066,7.	

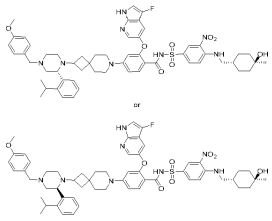
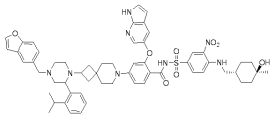
87		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(3-оксоморфолино)этил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,29 (br, 1H), 8,61-8,55 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,43-7,10 (m, 7H), 6,97-6,83 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,81-3,70 (m, 6H), 3,64-3,53 (m, 5H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,07-3,83 (m, 7H), 2,79-2,60 (m, 2H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,34-1,13 (m, 8H), 1,12-0,99 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1026,4.	
88		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(3-метил-3-((тетраг	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,50 (br, 1H), 9,72 (s, 2H), 8,46 (s, 2H), 8,19-8,00 (m, 3H), 7,59-7,12 (m, 9H), 7,00-6,85 (m, 2H), 6,67-6,62 (m, 1H), 6,38 (s,	

		идро-2Н-пиран-4-ил)метил)уреидо)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1Н), 6,11 (s, 1Н), 3,89-3,83 (m, 2Н), 3,78-3,70 (m, 3Н), 3,46-3,37 (m, 1Н), 3,32-3,13 (m, 6Н), 3,08-2,80 (m, 10Н), 2,74-2,54 (m, 1Н), 2,35-2,30 (m, 1Н), 2,05-1,86 (m, 2Н), 1,60-1,52 (m, 3Н), 1,42-0,85 (m, 18Н). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1054,5.	
89		(R или S)-2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1Н), 8,53 (s, 1Н), 8,31 (s, 1Н), 8,01 (s, 1Н), 7,79 (s, 1Н), 7,57-7,55 (m, 2Н), 7,49-7,36 (m, 2Н), 7,31-7,20 (m, 4Н), 7,17 (s, 1Н), 6,93 (d, J = 7,6 Гц, 2Н), 6,87-6,77 (m, 1Н), 6,69 (d, J = 7,6 Гц, 1Н), 6,39 (s, 1Н), 6,23 (s, 1Н), 4,22-4,06 (m, 4Н), 4,01 (d, J = 12,0 Гц, 3Н), 3,77 (s, 3Н), 3,29 (t, J = 12,0 Гц, 3Н), 3,04-2,89 (m, 7Н), 2,39 (s, 2Н), 1,86 (d, J = 12,0 Гц, 3Н), 1,68 (s, 3Н), 1,43-1,38 (m, 3Н),	

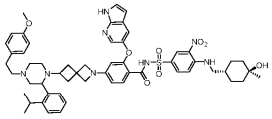
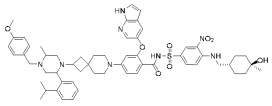
			1,37-1,29 (m, 8H), 1,26-1,21 (m, 4H), 1,14-1,09 (m, 4H), 0,94-0,87 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1079,0.	
90		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((4-фтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,95-7,79 (m, 2H), 7,2-7,52 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,35-7,00 (m, 8H), 6,95-6,77 (m, 2H), 6,70-6,52 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,39-4,20 (m, 2H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,33-3,21 (m, 4H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,99-2,80 (m, 7H), 2,78-2,59 (m, 3H), 2,43-2,12 (m, 3H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,97-1,75 (m, 4H), 1,70-1,44 (m, 4H), 1,38-1,25 (m, 4H), 1,20-0,95 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1099,6.	

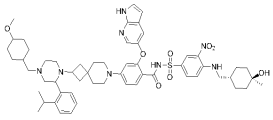
91		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)циклогексил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,52 (s, 1H), 8,65-8,10 (m, 2H), 8,02-7,85 (m, 2H), 7,72-7,55 (m, 2H), 7,50-7,30 (m, 2H), 7,28-7,01 (m, 6H), 6,95-6,75 (m, 3H), 6,64-6,52 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,53-3,37 (m, 6H), 3,32-3,25 (m, 3H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,96-2,76 (m, 7H), 2,20-1,85 (m, 9H), 1,69-1,30 (m, 11H), 1,20-0,99 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1081,5.	
92		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((4-(метилсульфонил)морфолин-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,56-7,03 (m, 10H), 6,99-6,84 (m, 2H), 6,69-6,59 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,20-6,07 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,83-3,40 (m, 11H),	

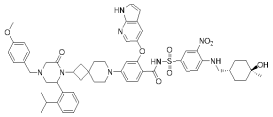
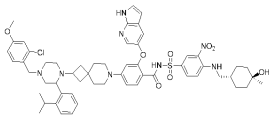
			3,24-2,59 (m, 16H), 2,35-1,92 (m, 2H), 1,72-1,52 (m, 1H), 1,37-1,00 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1076,7.	
93		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1-ацетилпиперидин-4-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,40-10,95 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84-7,72 (m, 1H), 7,58-7,06 (m, 10H), 6,92 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,37 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,02-3,69 (m, 6H), 3,34-3,22 (m, 4H), 3,18-2,62 (m, 11H), 2,48-2,32 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,92-1,47 (m, 5H), 1,41-0,74 (m, 15H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1038,6.	
94		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53-7,13 (m, 9H), 7,06-6,85 (m, 3H), 6,65 (d,	

		-((4-((2-морфолиноэтил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66-3,41 (m, 8H), 3,28-2,61 (m , 14H), 2,41-1,93 (m, 4H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,34-0,98 (m, 14H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1012,7.	
95		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,57 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88-7,76 (m, 1H), 7,59-7,21 (m, 8H), 7,16-6,89 (m, 3H), 6,79-6,68 (m, 1H), 6,33-6,22 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,87-3,47 (m, 6H), 3,37-3,29 (m, 3H), 3,22-2,66 (m, 10H), 2,45-1,99 (m, 2H), 1,78-1,55 (m, 6H), 1,44-1,05 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1044,3.	
96		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(бензофуран-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-а	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,28-11,20 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,03 (s, 2H), 7,79-7,72 (m,	

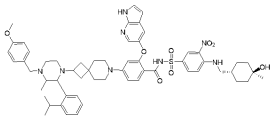
		заспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	2H), 7,59 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,32-7,20 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,12-2,68 (m, 9H), 2,33 (s, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,72-1,42 (m, 6H), 1,38-1,25 (m, 12H), 1,10 (s, 4H), 1,04 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1035,7.	
97		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(пиридин-3-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,65-8,40 (m, 4H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 3H), 7,50-7,46 (m, 4H), 7,36 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,69-3,65 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,02-2,90 (m, 8H), 2,22 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,73-1,50 (m, 7H), 1,36-1,23 (m, 14H), 1,20-1,15 (m, 6H), 1,10 (s,	

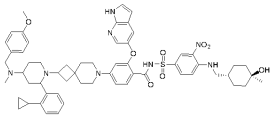
			4H), 1,04 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 996,7.	
98		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенетил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,70-8,45 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,87-7,73 (m, 1H), 7,63-7,37 (m, 4H), 7,35-6,97 (m, 7H), 6,91-6,77 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,09-5,97 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,92-3,75 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,42 (m, 5H), 3,31-3,22 (m, 4H), 3,16-2,59 (m, 9H), 2,46-2,27(m, 1H), 2,08-1,86 (m, 2H), 1,74-1,49 (m, 6H), 1,39-1,26 (m, 3H), 1,20-1,13 (m, 5H), 1,13-1,04 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1011,8.	
99		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофени	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,76 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,72-8,55 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,92-7,77 (m, 1H),	

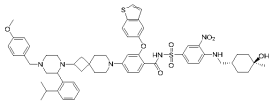
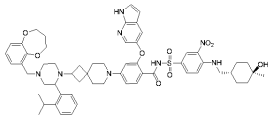
		л)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-5-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	7,69-7,46 (m, 6H), 7,43-7,18 (m, 4H), 7,18-7,10 (m, 1H), 7,10-6,95 (m, 2H), 6,78-6,65 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,20-3,95 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,38-3,28 (m, 5H), 3,10-2,85 (m, 7H), 2,76-2,63 (m, 1H), 1,81-1,65 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 6H), 1,45-1,28 (m, 10H), 1,22-1,06 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1040,3.	
100		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метоксициклогексил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,29 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,52-7,30 (m, 4H), 7,29-7,00 (m, 4H), 6,68-6,61 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,32-3,27 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,07-2,83 (m, 11H), 2,30-2,12 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 3H), 1,79-1,58 (m, 7H), 1,52-1,40 (m, 4H),	

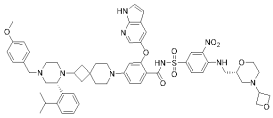
			1,38-1,18 (m, 15H), 1,17-1,12 (m, 4H), 1,07-0,96 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1031,9.	
101		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-6-оксопиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,42 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,74-6,57 (m, 5H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,45-4,32 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,30-3,16 (m, 4H), 3,10-2,87 (m, 7H), 2,08-1,84 (m, 3H), 1,74-1,58 (m, 5H), 1,57-1,40 (m, 6H), 1,38-1,18 (m, 9H), 0,90-0,78 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,6	
102		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67	

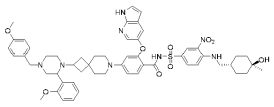
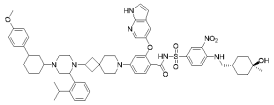
		(4-(2-хлор-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	(s, 1H), 11,38 (br, 1H), 8,60-8,51 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,85-7,73 (m, 1H), 7,55-7,28 (m, 6H), 7,27-6,95 (m, 4H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,05-2,67 (m, 8H), 2,28-1,90 (m, 2H), 1,70-1,47 (m, 6H), 1,45-1,12 (m, 13H), 1,10-0,99 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1060,7.	
103		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(2-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,38 (br, 1H), 8,60-8,51 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,85-7,73 (m, 1H), 7,55-7,35 (m, 6H), 7,33-7,15 (m, 5H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,83-3,37 (m, 5H), 3,30-3,23 (m, 2H),	

			3,08-2,69 (m, 9H), 2,28-1,90 (m, 3H), 1,70-1,47 (m, 7H), 1,45-1,12 (m, 13H), 1,10-0,99 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1030,7.	
104		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-3-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,75 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,67-8,57 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,67-7,46 (m, 4H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,77-6,67 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,26-6,15 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,80 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,25-3,14 (m, 2H), 3,08-2,93 (m, 5H), 2,85-2,70 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 6H), 1,32-1,24 (m, 4H),	

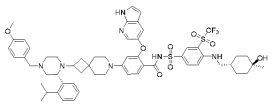
			1,22-1,09 (m, 10H), 1,08-1,01 (m, 4H), 0,95-0,83 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,8.	
105		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,74 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,68-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,90-7,76 (m, 2H), 7,62-7,50 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,73 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66-3,48(m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,11-3,06 (m, 1H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,73-1,70 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,48 (s, 1H), 1,43-1,37 (m, 4H), 1,36-1,33 (m, 2H), 1,29 (s,	

			2H), 1,20-1,18 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,05-1,01(m, 1H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,84-0,80 (m, 1H), 0,78-0,70 (m, 2H), 0,65-0,58 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,7	
106		2-(бензо[b]тиофен-5-ил окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,25 (s, 1H), 8,60-8,40 (m, 2H), 7,97-7,84 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,64-7,54 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,46-7,07 (m, 8H), 7,07-6,83 (m, 4H), 6,85-6,63(m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,18-3,67 (m, 6H), 3,65-3,39 (m, 3H), 3,28-3,14 (m, 3H), 3,14-2,73 (m, 7H), 2,14 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,50-0,96 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1042,6	
107		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-6-ил)метил)-2-(2-изопропи	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,66-8,46 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,97-7,70 (m, 2H),	

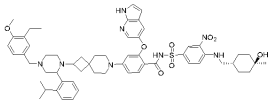
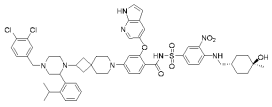
		лфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,63-6,80 (m, 11H), 6,80-6,55 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,15-4,01 (m, 4H), 3,98-3,56 (m, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,13-2,83 (m, 6H), 2,81-2,62 (m, 2H), 2,16-1,94 (m, 3H), 1,78-1,50 (m, 6H), 1,48-1,15 (m, 11H), 1,15-0,96 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1067,7	
108		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-((((S)-4-(оксетан-3-ил)морфолин-2-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,24 (s, 4H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,66-6,65 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 5H), 3,58-3,53 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,10-2,82 (m, 7H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,82-1,80 (m, 1H),	

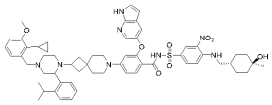
			1,58 (s, 2H), 1,30-1,21 (m, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,06 (s, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1054,6.	
109		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(4-(4-метоксибензил)-2-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,75 (s, 1H), 11,51-10,95 (m, 1H), 8,68-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,45-7,24 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09-6,88 (m, 4H), 6,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,91-3,82 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,18-2,88 (m, 7H), 2,87-2,63 (m, 3H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 4H), 1,59 (d, J = 11,6 Гц, 3H), 1,48-1,24 (m, 8H), 1,23-1,10 (m, 6H), 1,00-0,86 (m, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1014,1	
110		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)мет	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,43 (br, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 8,03 (s,	

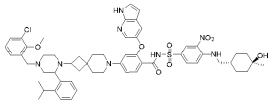
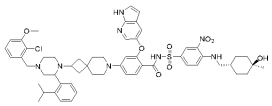
		ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-(4-метоксифенил)циклогексил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,54-6,96 (m, 10H), 6,88-6,63 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,20-2,75 (m, 11H), 2,29-1,80 (m, 5H), 1,79-1,41 (m, 12H), 1,39-1,15 (m, 15H), 1,14-1,02 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1093,8.	
111			^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,43 (br, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,54-6,96 (m, 10H), 6,88-6,63 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,20-2,75 (m, 11H), 2,29-1,80 (m, 5H), 1,79-1,41 (m, 12H), 1,39-1,15 (m, 15H), 1,14-1,02 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1093,8.	

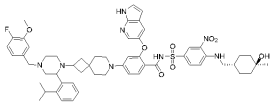
112			^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,63 (s, 1H), 8,60-8,48 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,84-7,75 (m, 1H), 7,54-6,96 (m, 10H), 6,88-6,62 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,20-2,75 (m, 11H), 2,29-1,80 (m, 5H), 1,79-1,52 (m, 9H), 1,51-1,15 (m, 21H), 1,14-1,02 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1093,9	
113		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)фенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93-7,79 (m, 1H), 7,55-6,83 (m, 13H), 6,66 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,19-6,07 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,16-3,86 (m, 1H), 3,81-3,38 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,08-2,56 (m, 9H), 2,44-1,96 (m, 2H), 1,72-1,49 (m, 6H), 1,37-0,95 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1112,8.	

114		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-(диметиламино)бензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,75-8,46 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,87-7,72 (m, 1H), 7,60-7,32 (m, 5H), 7,33-6,99 (m, 6H), 6,78-6,60 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,23-6,06 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,20-3,65 (m, 3H), 3,55-3,35 (m, 2H), 3,32-3,15 (m, 4H), 3,09-2,79 (m, 14H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 1H), 1,76-1,60 (m, 4H), 1,60-1,46 (m, 3H), 1,42-1,26 (m, 5H), 1,23-1,15 (m, 3H), 1,15-1,00 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,3	
115		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульф	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,35 (br, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,44-7,05 (m, 5H), 6,90-6,77 (m, 3H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,97 (s,	

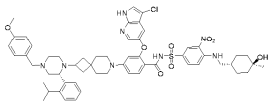
		онил)бензамид	2H), 4,25 (s, 1H), 3,82-3,38 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,20-2,60 (m, 10H), 2,30-1,96 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 13H), 1,14-1,02 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1040,2.	
116		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-этил-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,71 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,62-8,51 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,56-6,81 (m, 11H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,12-3,49 (m, 6H), 3,32-3,23 (m, 3H), 3,20-2,60 (m, 10H), 2,33-1,87 (m, 1H), 1,79-1,47 (m, 7H), 1,43-0,86 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1053,8.	
117		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-дихлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспи	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,63-8,51 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,2 Гц,	

		ро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,70-6,69 (m, 11H), 6,66 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,85-3,38 (m, 4H), 3,33-3,11 (m, 4H), 3,05-2,62 (m, 8H), 2,38-1,93 (m, 2H), 1,75-1,49 (m, 6H), 1,39-0,99 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1065,5.	
118		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(2-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59-7,39 (m, 4H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,14-2,83 (m, 8H), 2,36-2,19 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 6H), 1,60 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 1,45-1,28 (m, 9H), 1,27-1,21 (m, 3H), 1,19 (s,	

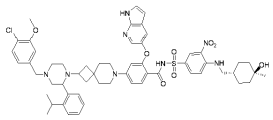
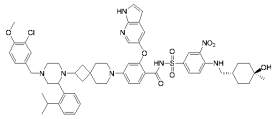
			1H), 1,16 (s, 4H), 1,13-1,07 (m, 3H), 0,96-0,87 (m, 3H), 0,69-0,60 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1065,6	
119		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-хлор-2-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,06-2,86 (m, 8H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,80-1,55 (m, 8H), 1,43-1,28 (m, 9H), 1,23 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 1,20-1,18 (m, 1H), 1,15 (s, 4H), 1,13-1,06 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1060,6	
120		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(2-хлор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,56-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (s, 1H),	

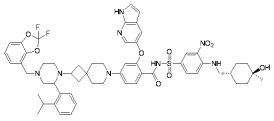
		азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,50-7,46 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 3H), 7,08 (s, 4H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,82 (s, 4H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 7H), 1,99 (s, 2H), 1,62-1,56 (m, 7H), 1,32-1,28 (m, 12H), 1,15-1,12 (m, 2H), 1,10 (s, 5H), 1,05 (s, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1060,6.	
121		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,36-7,00 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,98-2,91 (m, 7H), 2,68 (s, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,67-1,52 (m, 6H), 1,39-1,20 (m, 11H), 1,20-1,01 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$	

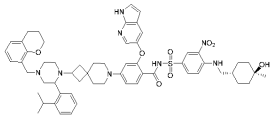
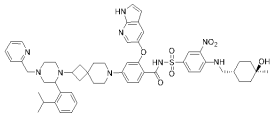
			1043,9.	
121a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,30 (br, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,30-7,05 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,89-3,80 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,05-2,95 (m, 7H), 2,61 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,37-1,17 (m, 12H), 1,14-1,01 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1043,9.	
122		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилц	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,31-7,10 (m, 3H), 7,06 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,96 (s,	

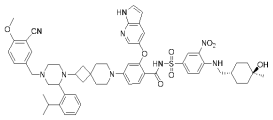
		иклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,98-2,90 (m, 7H), 2,73 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,72-1,50 (m, 7H), 1,39-0,99 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,8.	
123		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,36 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,88-7,75 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,43-7,04 (m, 6H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82-3,58 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,32-3,15 (m, 3H), 3,12-2,56 (m, 9H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,14-1,94 (m, 1H), 1,73-1,42 (m, 7H), 1,38-1,16 (m, 10H), 1,14-1,00 (m, 8H). МС	

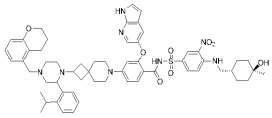
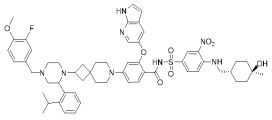
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1060,9.	
124		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-этокси-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,25 (br, 1H), 8,64-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,54-7,04 (m, 9H), 6,96-6,76 (m, 2H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,05-3,90 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,20-2,75 (m, 11H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 15H), 1,14-1,02 (m, 8H).МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1070,0.	
125		2-((3-фтор-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-ме	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,27 (s, 1H), 8,63-8,39 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51-6,79 (m, 12H), 6,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,31-3,12 (m, 5H),	

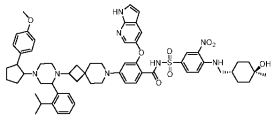
		токсибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	3,05-2,58 (m, 9H), 2,46-2,25 (m, 4H), 2,16-1,91 (m, 1H), 1,76-1,45 (m, 7H), 1,40-0,93 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1057,9	
126		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-хлор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,00 (s, 1H), 11,52 (br, 1H), 8,59-8,47 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50-7,10 (m, 8H), 7,09-6,86 (m, 3H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,98-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62-3,40 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,20-2,57 (m, 11H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 12H), 1,14-1,02 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1060,7.	
128		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-хлор-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,71-8,50 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H),	

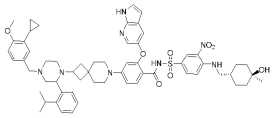
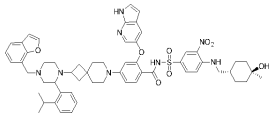
		азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,66-7,31 (m, 6H), 7,31-6,98 (m, 6H), 6,70-6,60 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78-3,38 (m, 7H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,10-2,80 (m, 6H), 2,78-2,54 (m, 3H), 2,12-1,93 (m, 1H), 1,75-1,49 (m, 6H), 1,39-1,25 (m, 6H), 1,22-1,00 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1060,7	
129		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,65-8,50 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,85-7,60 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 3H), 7,43-7,00 (m, 8H), 6,70-6,57 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,90-3,40 (m, 4H), 3,32-3,16 (m, 4H), 3,12-2,65 (m, 9H), 2,28-1,90 (m, 3H), 1,72-1,51 (m, 6H), 1,42-1,26 (m, 5H), 1,20-1,00 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1075,8	

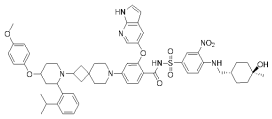
130		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(хроман-8-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,74 (s, 1H), 8,65-8,56 (m, 2H), 8,08(s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Гц,1H), 7,58-7,39 (m, 4H), 7,36-6,97 (m, 6H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H),, 6,43 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 6H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 4H), 1,64-1,56 (m, 3H), 1,43-1,35 (m, 4H), 1,33-1,28 (m, 5H), 1,26-1,23 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 8H), 0,94-0,86 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,7	
131		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)мет	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (s, 2H),	

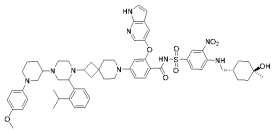
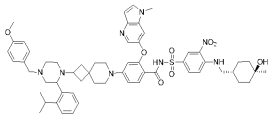
		ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(пиридин-2-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	7,46-7,44 (m, 4H), 7,30-7,10 (m, 5H), 6,63 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,82-3,50 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 2,90-2,80 (m, 7H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,68-1,60 (m, 5H), 1,52-1,50 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 10H), 1,15 (s, 3H), 1,10-1,00 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 996,7.	
132		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-циано-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,35 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,68-7,52 (m, 2H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,38-7,15 (m, 5H), 6,66-6,60 (m, 1H), 6,36-6,34 (m, 1H), 6,17-6,07 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,86 (s, 6H), 3,79-3,40 (m, 4H), 3,32-3,25 (m, 3H), 3,10-2,75 (m, 9H), 2,30-1,94 (m, 3H), 1,70-1,51 (m, 7H), 1,37-1,15 (m, 13H),	

			1,14-1,02 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,0.	
133		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(хроман-5-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,40 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,80-7,52 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,35-7,15 (m, 3H), 7,07-6,92 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,66-6,57 (m, 2H), 6,36-6,34 (m, 1H), 6,17-6,07 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,79-3,40 (m, 4H), 3,32-3,05 (m, 3H), 3,03-2,80 (m, 7H), 2,79-2,60 (m, 4H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 8H), 1,35-1,15 (m, 14H), 1,14-1,02 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1052,1.	
134		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-фтор-4-метоксибе	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,35 (br, 1H),	

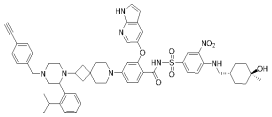
		нзил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	8,60-8,52 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,38-7,05 (m, 8H), 6,66-6,60 (m, 1H), 6,36-6,34 (m, 1H), 6,17-6,08 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,79-3,40 (m, 3H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,08-2,52 (m, 10H), 2,30-1,94 (m, 3H), 1,70-1,47 (m, 7H), 1,38-1,10 (m, 14H), 1,08-1,00 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1044,0.	
135		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(2-(4-метоксифенил)циклопентил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц,ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 10,64-10,42 (m, 1H), 8,60-8,54 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,53-7,37 (m, 3H), 7,30-7,15 (m, 3H), 7,07 (s, 3H), 6,75-6,71 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 7H),	

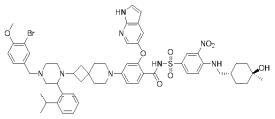
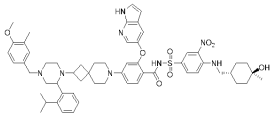
			2,05-1,99 (m, 5H), 1,75-1,45 (m, 11H), 1,35-1,0 (m, 20H), 0,72 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1080,8.	
136		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-циклопропил-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,71 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,68-8,46 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82-7,67 (m, 1H), 7,55-6,72 (m, 11H), 6,72-6,58 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20-6,05 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,83-3,66 (m, 3H), 3,58-3,40 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 3H), 3,20-2,72 (m, 9H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,25-1,90 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 6H), 1,37-1,24 (m, 5H), 1,21-0,96 (m, 13H), 0,95-0,75 (m, 3H), 0,72-0,45 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1066,7	
137		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(бензофуран-7-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-а	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,10-7,95 (m,	

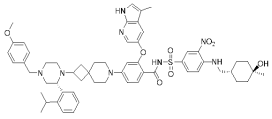
		заспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	2H), 7,95-7,83 (m, 1H), 7,83-7,70 (m, 1H), 7,68-6,90 (m, 11H), 6,80-6,57 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,22-6,04 (m, 1H), 4,74-4,56 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,99-3,67 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,31-2,59 (m, 13H), 2,20-1,92 (m, 2H), 1,78-1,43 (m, 6H), 1,39-1,24 (m, 5H), 1,22-0,94 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1036,6	
138		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксифенокси)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,64-8,40 (m, 2H), 8,10-7,88 (m, 2H), 7,85-7,67 (m, 1H), 7,54-6,96 (m, 8H), 6,96-6,73 (m, 4H), 6,73-6,57 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,76-4,55 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,72-3,58 (m, 3H), 3,58-3,34 (m, 3H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,21-2,58 (m, 6H), 2,35-1,85 (m, 6H), 1,73-1,43 (m, 6H),	

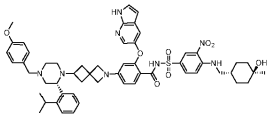
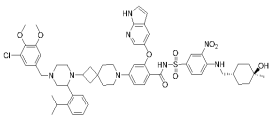
			1,3-1,21 (m, 6H), 1,19-0,94 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1027,6	
139		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-(4-метоксифенил)пиперидин-3-ил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,43 (br, 1H), 8,52-8,56 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,75-7,78 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,06-7,24 (m, 4H), 6,74 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 3H), 3,26-3,27 (m, 3H), 2,90-2,97 (m, 7H), 1,64-1,67 (m, 3H), 1,50-1,54 (m, 3H), 1,07-1,30 (m, 25H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1095,6	
140		N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((1-метил-1H-пирроло[3,2-	^{1}H ЯМР (400 МГц,ДМСО-d_6) δ ppm:11,40-10,53 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,40-7,10 (m,	

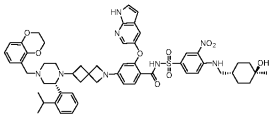
		b]пиридин-6-ил)окси)бензамид	6H), 7,00 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,65 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,46 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,28-3,22 (m, 3H), 2,85-3,00 (m, 7H), 2,31 (s, 1H), 1,99-1,97 (m, 1H), 1,61-1,70 (m, 4H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,36-1,10 (m, 13H), 1,10-1,0 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,7.	
141b		4-(6-((S)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,52 (s, 1H), 11,30 (br, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,20-7,11 (m, 5H), 6,86 (s, 4H), 6,04 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,75-3,70 (m, 6H), 3,59 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,49 (s, 1H), 2,97-2,85 (m, 5H), 2,70 (s, 2H), 2,23-2,16 (m, 2H),	

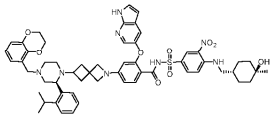
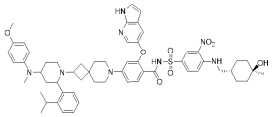
			1,99-1,95 (m, 4H), 1,67 - 1,63 (m, 5H), 1,53-1,50 (m, 3H), 1,35-1,25 (m, 4H), 1,22-1,15 (m, 11H), 1,09-1,5 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1046,0.	
142		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-этинилбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,33 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,53-7,40 (m, 5H), 7,38-7,05 (m, 6H), 6,66-6,60 (m, 1H), 6,36-6,34 (m, 1H), 6,17-6,08 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,79-3,53 (m, 3H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,05-2,55 (m, 9H), 2,30-1,94 (m, 3H), 1,70-1,42 (m, 7H), 1,38-1,10 (m, 11H), 1,08-1,00 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1019,8	

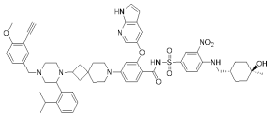
143		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-бром-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,69-8,44 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,85-7,64 (m, 1H), 7,64-6,95 (m, 11H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,90-3,45 (m, 6H), 3,45-3,34 (m, 1H), 3,32-3,13 (m, 4H), 3,05-2,78 (m, 6H), 2,75-2,54 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,71-1,44 (m, 6H), 1,37-1,22 (m, 6H), 1,20-0,93 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1105,6	
144		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метокси-3-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,64-8,43 (m, 2H), 8,05-7,93(m, 1H), 7,86-7,68 (m, 2H), 7,58-6,77 (m, 11H), 6,70-6,55 (m, 1H), 6,42-6,29 (m, 1H), 6,19-6,05 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,10-3,65 (m, 5H), 3,57-3,35 (m, 2H),	

			3,30-3,18 (m, 3H), 3,07-2,55 (m, 9H), 2,43-2,22 (m, 1H), 2,16-1,89 (m, 4H), 1,77-1,38 (m, 7H), 1,38-1,22 (m, 5H), 1,20-0,94 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1040,0	
146		N-((4-((((1r,4r)-4-гидроксi-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)оксi)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,34 (s, 1H), 8,55-8,58 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 7,35-7,51 (m, 5H), 7,17-7,26 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,09-6,12 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,71-3,76 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,27-3,29 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 8H), 2,16 (s, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 3H), 1,52-1,56 (m, 3H), 1,02-1,37 (m, 25H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,9	

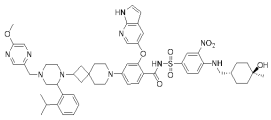
147		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,23 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,62-7,51(m, 2H), 7,47-7,08 (m, 8H), 6,97-6,80 (m, 2H), 6,43-6,37 (m, 1H), 6,06-6,02 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,68-3,36 (m, 7H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,05-2,55 (m, 6H), 2,30-1,94 (m, 3H), 1,70-1,42 (m, 7H), 1,38-1,10 (m, 8H), 1,08-1,00 (m, 5H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 997,9.	
148		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-хлор-4,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,45-11,22 (m, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 3H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,07 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,70 (s,	

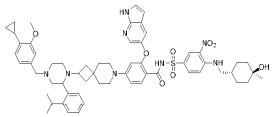
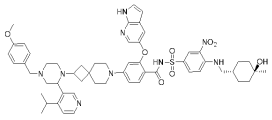
			3H), 3,59 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,08-2,85 (m, 7H), 2,25 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,40-1,19 (m, 12H), 1,10-1,08 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1090,9.	
149a		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,74-8,34 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,90-7,74 (m, 1H), 7,67-7,34 (m, 4H), 7,34-7,04 (m, 5H), 7,04-6,87 (m, 1H), 6,87-6,65 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,10-5,95 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,30-4,15 (m, 5H), 3,87-3,45 (m, 8H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,14-2,61 (m, 5H), 2,38-2,18 (m, 1H), 2,10-1,88 (m, 2H), 1,75-1,45 (m, 6H), 1,42-1,27 (m, 3H), 1,20-1,00 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1026,6	

149b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((S)-4-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц,ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,17 (br, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,24 (s, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,28-4,20 (m, 5H), 3,56-3,50 (m, 7H), 3,29 (s, 2H), 2,92-2,87 (m, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,25-1,02 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1025,9.	
150		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метоксифенил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7	^{1}H ЯМР (400 МГц,ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,50 (s, 3H), 7,30 - 7,21 (m, 5H), 7,08 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,26 (s, 1H),	

		-ил)бензамид	3,82 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,28 (s, 4H), 2,99-2,80 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,21-1,95 (m, 5H), 1,70-1,49 (m, 5H), 1,40-1,20 (m, 12H), 1,15-1,10 (m, 4H), 0,89 (s, 3H), 0,60 (s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,8.	
151		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-этинил-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 0,6H), 10,69 (s, 0,4H), 8,64-8,48 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,90-7,71 (m, 2H), 7,67-6,95 (m, 11H), 6,74-6,57 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,20-6,05 (m, 1H), 4,69-4,52 (s, 0,5H), 4,31-4,18 (m, 1,5H), 3,88-3,70 (m, 4H), 3,63-3,48 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 5H), 3,16-2,80 (m, 7H), 2,80-2,57 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,76-1,49 (m, 6H), 1,48-1,26 (m, 6H), 1,23-0,94 (m, 12H). МС	

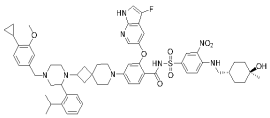
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1050,5	
152		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-фтор-4,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,34 (s, 0,6H), 10,59 (s, 0,4H), 8,68-8,45 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90-7,64 (m, 2H), 7,61-7,01 (m, 8H), 6,97-6,75 (m, 2H), 6,75-6,55 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,67-3,41 (m, 4H), 3,32-3,24 (m, 3H), 3,08-2,80 (m, 6H), 2,78-2,54 (m, 2H), 2,37-1,94 (m, 2H), 1,73-1,48 (m, 6H), 1,46-1,24 (m, 8H), 1,21-0,95 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1074	
153		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-этилбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-мет	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,34 (br, 1H), 8,64-8,53 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,54-7,30 (m, 5H), 7,38-7,05 (m, 6H),	

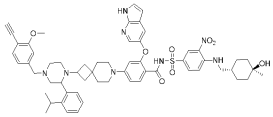
		илциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	6,68-6,62 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,19-6,10 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,09-3,54 (m, 1H), 3,65-3,43 (m, 3H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,75-2,55 (m, 3H), 2,30-1,94 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 7H), 1,38-1,10 (m, 16H), 1,08-1,00 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1024,0.	
154		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((5-метоксипиразин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,40 (br, 1H), 8,64-8,54 (m, 2H), 8,31-8,19 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,30-7,04 (m, 4H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,39-6,35 (m, 1H), 6,17-6,10 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,65 (m, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,08-2,52 (m, 10H), 2,30-1,94 (m, 3H),	

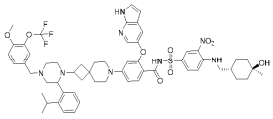
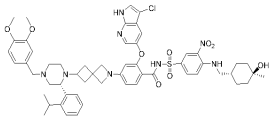
			1,74-1,50 (m, 7H), 1,38-1,10 (m, 14H), 1,08-1,00 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1027,8	
156		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 8,28-8,33 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,71-6,73 (m, 3H), 6,58 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,51 (m, 3H), 3,20 (s, 2H), 2,84-2,90 (m, 7H), 2,15-2,19 (m, 2H), 1,99-2,03 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 4H), 1,52-1,55 (m, 2H), 1,18-1,33 (m, 16H), 1,05-1,12 (m, 8H). 0,82-0,84 (m, 2H), 0,54 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1065,9	
157		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,34-11,07 (m, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,50-7,48	

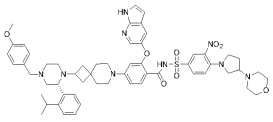
		-изопропилпиридин-3-ил)-4-(4-метоксибензил) пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	(m, 3H), 7,23-7,22 (m, 3H), 7,05 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,05-2,91 (m, 7H), 2,14 (s, 1H), 1,75-1,51 (m, 7H), 1,35-1,21 (m, 10H), 1,21-1,03 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1026,8.	
158		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметокси-5-метилбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 4H), 7,40-7,00 (m, 5H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,76-6,57 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,80-3,65 (m, 10H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 8H), 2,71 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,65-1,55 (m, 8H), 1,37-1,02 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1070,1.	

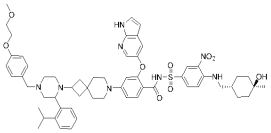
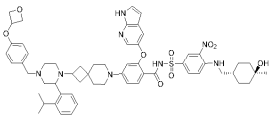
159		4-(2-(4-(3-(дифторметокси)-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67-10,87 (m, 2H), 8,67-8,31 (m, 1H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,53-7,37 (m, 3H), 7,36-6,95 (m, 9H), 6,74-6,60 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,93-3,50 (m, 5H), 3,31-3,20 (m, 5H), 3,10-2,88 (m, 7H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,36-2,18 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,75-1,44 (m, 7H), 1,39-1,25 (m, 6H), 1,21-1,15 (m, 3H), 1,15-1,02 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1109,8.	
160		4-(2-(4-(4-циклопропилбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 12,98-12,02 (m, 0,5H), 10,43-9,67 (m, 0,5H), 8,90-8,81 (m, 0,5 H), 8,74-8,56 (m, 0,5H), 8,56-8,42 (m, 1H), 8,27-8,05 (m, 2H), 7,98-7,85 (m, 1H),	

		3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,72-7,62 (m, 1H), 7,55-7,30 (m, 1H), 7,23-7,06 (m, 5H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,93-6,83 (m, 1H), 6,57-6,45 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,72-3,38 (m, 3H), 3,33-3,10 (m, 4H), 3,05-2,60 (m, 9H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 5H), 1,56-1,44 (m, 6H), 1,44-1,30 (m, 7H), 1,17-1,01 (m, 6H), 0,97-0,90 (m, 2H), 0,68-0,60 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1053,8.	
161		4-(2-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 12,69-12,21 (m, 0,2H), 10,06-9,94(m, 0,8H), 8,87-8,80 (m, 0,5H), 8,70-8,57 (m, 0,5H), 8,55-8,45 (m, 1H), 8,27-8,08 (m, 2H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,48-7,27 (m, 3H), 7,25-7,06 (m, 2H),	

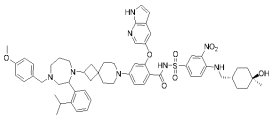
			6,94-6,85 (m, 1H), 6,83-6,70 (m, 2H), 6,56-6,46 (m, 1H), 5,96-5,81 (m, 1H), 4,02-3,80 (m, 3H), 3,70-3,33 (m, 4H), 3,31-3,12 (m, 4H), 3,10-2,75 (m, 8H), 2,17-1,96 (m, 3H), 1,92-1,70 (m, 7H), 1,52-1,43 (m, 4H), 1,40-1,29(m, 8H), 1,21-1,03 (m, 8H), 0,66-0,53 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1083,8.	
162		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-этинил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 11,33 (br, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,52-7,00 (m, 8H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, J =7,6 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,00-2,80 (m, 7H), 2,27-2,15 (m, 2H),	

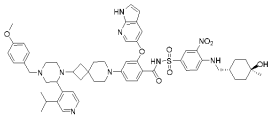
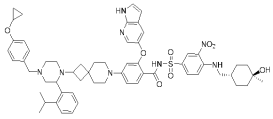
			2,09-1,95 (m, 1H), 1,73-1,51 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 13H), 1,12-1,02 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1050,1.	
163		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метокси-3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,34 (br, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,54-7,03 (m, 11H), 6,66 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,65-3,40 (m, 2H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,09-2,52 (m, 9H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,73-1,51 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 13H), 1,12-1,02 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1109,8.	
164		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]ге	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,04 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H),	

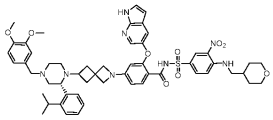
		птан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,47-7,05 (m, 8H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,09-6,04 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,79-3,65 (m, 8H), 3,68-3,36 (m, 6H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,05-2,65 (m, 5H), 2,42-2,28 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,77-1,50 (m, 7H), 1,39-1,10 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1063,0.	
165		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(3-морфолинопирролидин-1-ил)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 11,47-11,08 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,40-7,15 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,21 (s, 5H), 3,10-2,85 (m, 9H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,35-1,10 (m, 12H),	

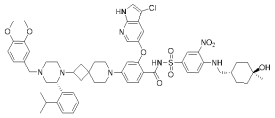
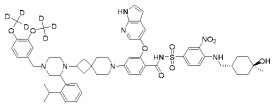
			1,09-1,00 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1038,9.	
166		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(2-метоксиэтокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,51-11,10 (m, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 3H), 7,40-7,20 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 3H), 3,29 (s, 6H), 3,05-2,85 (m, 8H), 1,99 (s, 1H), 1,72-1,49 (m, 7H), 1,37-1,00 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1070,9.	
167		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(оксетан-3-илокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,40-7,10 (m, 6H), 6,75 (s, 2H), 6,64 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,25 (s,	

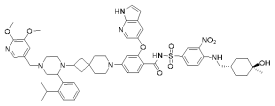
		)бензамид	1H), 3,56 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,05 -2,85 (m, 7H), 2,67 (s, 1H), 2,29-2,16 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,35-1,0 (m, 22H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1067,9.	
168		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,54-8,56 (m, 2H), 8,01-8,02 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32-7,55 (m, 7H), 7,05-7,19 (m, 4H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,51-3,71 (m, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,91-2,98 (m, 7H), 2,20-2,24 (m, 1H), 1,97-2,03 (m, 1H), 1,63-1,70 (m, 3H), 1,52-1,56 (m, 2H), 1,01-1,36 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1076,0	
169		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-(дифторметокси)-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пипер	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,63-850 (m, 2H), 8,06-7,97 (m, 1H),	

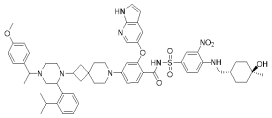
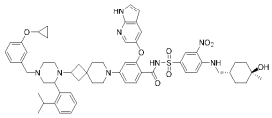
		азин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,81-7,72 (m, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 7,43-6,97 (m, 9H), 6,76-6,58 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,86-3,75 (m, 4H), 3,69-3,48 (m, 5H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,09-2,81 (m, 6H), 2,74-2,54 (m, 2H), 2,30-2,09 (m, 1H), 1,78-1,47 (m, 7H), 1,38-1,25 (m, 7H), 1,23-1,01 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1092,0.	
170		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)-1,4-диазепан-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,69-8,40 (m, 2H), 8,12-7,93 (m, 1H), 7,84-7,69 (m, 1H), 7,62-7,24 (m, 6H), 7,25-6,99 (m, 5H), 6,96-6,80 (m, 2H), 6,72-6,61 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,33-3,10 (m, 11H), 3,07-2,86 (m, 5H), 2,80-2,58 (m, 2H),	

			2,15-1,80 (m, 2H), 1,76-1,49 (m, 6H), 1,49-1,25 (m, 7H), 1,18-0,98 (m, 8H), 0,77-0,61 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,8.	
171		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(3-изопропилпиридин-4-ил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm: 10,10 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,65-8,27(m, 3H), 8,27-8,00 (m, 2H), 7,96-7,80 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58-7,28 (m, 3H), 6,94-6,70 (m, 3H), 6,63-6,32 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,66-3,36 (m, 2H), 3,35-3,18 (m, 3H), 3,06-2,76 (m, 7H), 1,93-1,80 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 11H), 1,57-1,43 (m, 4H), 1,39-1,32 (m, 4H), 1,23-1,15 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1026,8.	
172		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-циклопропоксибензил)-2-(2-изопропилфе	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,62-8,50 (m, 2H), 8,02 (s,	

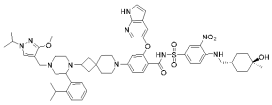
		нил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,59-7,39 (m, 4H), 7,38-6,84 (m, 9H), 6,72-6,50 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,75-4,31 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,99-3,55 (m, 3H), 3,33-3,22 (m, 5H), 3,07-2,85 (m, 6H), 2,80-2,70 (m, 1H), 1,82-1,45 (m, 7H), 1,41-1,16 (m, 11H), 1,14-0,92 (m, 9H), 0,83-0,70 (m, 2H), 0,65-0,52 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,9.	
173		(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,68-8,53 (m, 2H), 8,08-8,00 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,62-7,04 (m, 9H), 6,91 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,04-3,80 (m, 4H), 3,78-3,69 (m, 6H), 3,66-3,43 (m, 5H), 3,32-3,20 (m, 4H), 3,18-2,64 (m, 6H),	

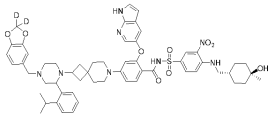
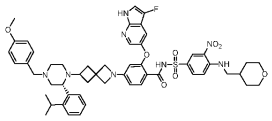
			2,46-2,31 (m, 1H), 2,07-1,82 (m, 3H), 1,70-1,55 (m, 3H), 1,36-0,99 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1000,1.	
174		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,93 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,53-8,42 (m, 2H), 8,06 (s , 1H), 7,74-7,63 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,46-6,76 (m, 9H), 6,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,64-3,40 (m, 3H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,06-2,60 (m, 10H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 14H), 1,12-1,02 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1091,1.	
175		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-бис(метокси-d_3)бензил)-2-(2-изопропил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,34 (br, 1H), 8,59-8,54 (m, 2H), 8,02 (s	

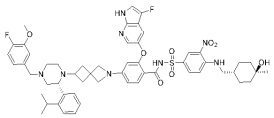
		фенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53-7,06 (m, 8H), 6,95-6,75 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,96-3,40 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,09-2,52 (m, 9H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,75-1,51 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 14H), 1,12-1,02 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1062,3	
176		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((5,6-диметоксипиридин-3-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,47 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,65-7,05 (m, 10H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,66-3,40 (m, 4H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 10H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 7H),	

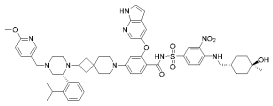
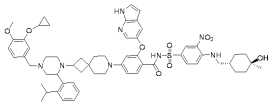
			1,39-1,15 (m, 14H), 1,12-1,02 (m, 3H).МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1057,3.	
177		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(1-(4-метоксифенил)этил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,36-7,16 (m, 5H),7,09-7,07 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,77-3,74 (m, 4H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 7H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 9H), 1,33-1,10 (m, 25H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1040,2.	
178		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-циклопропоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогек	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,41-6,87 (m, 8H), 6,65 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (s,	

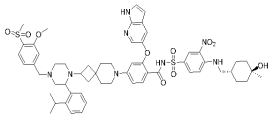
		сил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 6,14 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,10-2,89 (m, 7H), 2,67 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,40-0,97 (m, 20H), 0,76 (s, 2H), 0,60 (s, 2H).МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1052,1.	
179		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметокси-5-(трифторметил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,57-7,01 (m, 9H), 6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,90-3,70 (m, 9H), 3,42 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,10-2,85 (m, 7H), 2,70 (s, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,75-1,51 (m, 6H), 1,48-0,96 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1125,1.	
180		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,38-11,06 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,50-7,10 (m, 11H),	

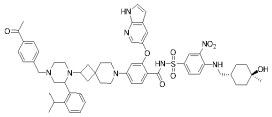
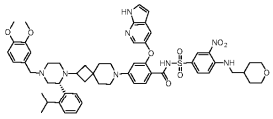
		-изопропилфенил)-4-(4-(метоксиметил)бензил) пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,80-3,67 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 6H), 3,10-2,85 (m, 7H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,40-0,97 (m, 22H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1040,1.	
181		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(4-((1-изопропил-3-метокси-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил) пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,39 (br, 1H), 8,62-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54-7,15 (m, 8H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 4,49-4,35 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,98-3,75 (m, 5H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,06-2,60 (m, 10H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 20H), 1,12-1,02 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$	

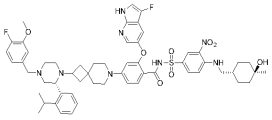
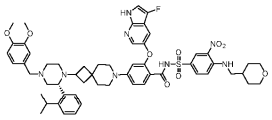
			1058,1.	
182		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((бензо[d][1,3]диоксол-5-ил-2,2-d2)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,39 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54-7,12 (m, 8H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,97-6,75 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18-6,11 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,96-3,40 (m, 3H), 3,30-3,23 (m, 3H), 3,09-2,54 (m, 10H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,75-1,51 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 14H), 1,12-1,02 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1042,1.	
183		(R)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((3-нитро-4-((	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,53 (s, 1H), 10,91 (br, 1H), 8,64-8,52 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,83(d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57-7,08 (m, 10H), 6,98-6,80 (m, 2H),	

		(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	6,10-6,04 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,20-3,81 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,39 (m, 5H), 3,32-3,10 (m, 6H), 3,09-2,55 (m, 6H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,24-1,82 (m, 3H), 1,63 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,35-1,15 (m, 7H), 1,08-1,00 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 988,0.	
184		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,54 (s, 1H), 11,45-11,25 (m, 1H), 8,56-8,54 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,30-7,10 (m, 6H), 6,87 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70-3,45 (m, 5H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,78-1,48 (m, 7H), 1,40-1,15 (m, 12H), 1,14-1,00 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1034,1.	

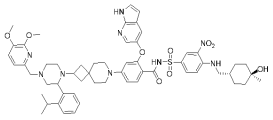
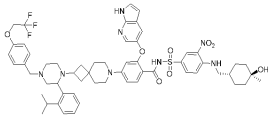
185		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,67-8,45 (m, 2H), 8,19-7,95 (m, 2H), 7,89-7,42 (m, 6H), 7,42-7,00 (m, 5H), 6,87-6,77 (m, 1H), 6,75-6,60 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,54 (m, 2H), 3,35-3,21 (m, 7H), 3,16-2,56 (m, 10H), 1,78-1,49 (m, 6H), 1,43-1,23 (m, 7H), 1,20-0,97 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1026,9	
186		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-циклопропокси-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,69-8,40 (m, 2H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,85-7,74 (m, 1H), 7,60-7,01 (m, 10H), 7,01-6,77 (m, 2H), 6,75-6,60 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,00-3,82 (m, 1H), 3,82-3,49 (m, 6H), 3,31-3,22 (m, 4H),	

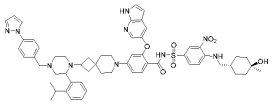
			3,15-2,61 (m, 10H), 1,80-1,48 (m, 7H), 1,42-1,28 (m, 5H), 1,22-1,15 (m, 3H), 1,15-1,00 (m, 10H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,67-0,55 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1082,2	
187		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(метилсульфонил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,70-8,47 (m, 2H), 8,09-8,00 (m, 1H), 7,98-7,71 (m, 3H), 7,65-7,02 (m, 10H), 6,73-6,60 (m, 1H), 6,43-6,32 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85-3,60 (m, 3H), 3,33-3,24 (m, 4H), 3,24-3,14 (m, 4H), 3,07-2,80 (m, 6H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,18-1,95 (m, 1H), 1,79-1,43 (m, 7H), 1,43-1,24 (m, 7H), 1,22-0,95 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1104,4	

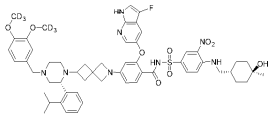
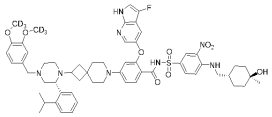
188		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-ацетилбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,66-8,41 (m, 2H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,97-7,65 (m, 4H), 7,55-7,41 (m, 5H), 7,41-7,00 (m, 5H), 6,75-6,60 (m, 1H), 6,42-6,33 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 9H), 3,07-2,83 (m, 6H), 2,79-2,61 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,76-1,50 (m, 6H), 1,42-1,23 (m, 7H), 1,19-0,97 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1038,3	
189		(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 8,68-8,41 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62-6,73 (m, 11H), 6,64 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,95-3,52 (m, 11H), 3,47-3,11 (m, 7H), 3,08-2,77 (m, 7H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,44-2,14 (m, 2H),	

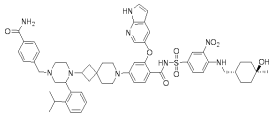
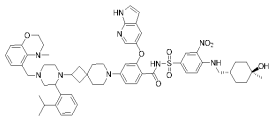
			1,97-1,80 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 3H), 1,08-0,94 (m, 14H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1028,2	
190		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-фтор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 8,60-8,45 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53-7,01 (m, 10H), 6,89 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,88-3,34 (m, 7H), 3,30-2,58 (m, 12H), 3,40-2,25 (m, 1H), 2,15-1,96 (m, 1H), 1,73-1,90 (m, 6H), 1,39-1,01 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1062,1	
191		(R)-4-(2-(4-(3,4-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,46 (s, 1H), 8,63-8,40 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55-6,75 (m, 11H), 6,66 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,77-3,49 (m, 9H), 3,32-3,20 (m, 6H), 3,08-2,82 (m, 7H), 2,72-2,59 (m, 1H),	

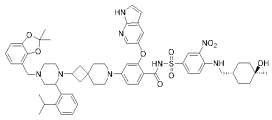
			2,46-2,12 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,78-1,53 (m, 4H), 1,41-0,99 (m, 14H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1046,1	
192		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H), 7,50-7,06 (m, 8H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,29-3,28 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 6H), 2,18-1,97 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 7H), 1,33-1,05 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1001,1	
193		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((3,4-диметоксифенил)метил-d_2)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57-7,01 (m, 8H), 6,95-6,93 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s,	

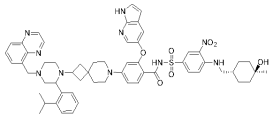
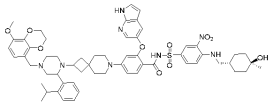
		3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 3,78-3,74 (m, 6H), 3,28 (s, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,70 (s, 1H), 1,71-1,45 (m, 7H), 1,40-0,98 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1058,1.	
194		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((5,6-диметоксипиридин-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,57-7,40 (m, 3H), 7,39-6,92 (m, 6H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,88-3,56 (m, 7H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,32-3,12 (m, 4H), 3,10-2,55 (m, 9H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,42-1,15 (m, 13H), 1,14-1,05 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1057,1.	
195		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)мет	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,27 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,03 (s,	

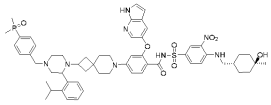
		ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	1H), 7,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57-6,96 (m, 12H), 6,69-6,62 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 4,82-4,54 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,88-3,46 (m, 3H), 3,32-3,12 (m, 4H), 3,10-2,55 (m, 9H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,42-1,15 (m, 14H), 1,14-1,05 (m, 5H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1094,1.	
196		4-(2-(4-(4-(1H-пиразол-1-ил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 11,29 (br, 1H), 8,60-8,52 (m, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83-7,70 (m, 4H), 7,54-7,35 (m, 6H), 7,25-7,00 (m, 4H), 6,67-6,60 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,68-3,40 (m, 4H), 3,32-3,20 (m, 3H), 3,10-2,80 (m, 8H), 2,65-2,55 (m, 1H),	

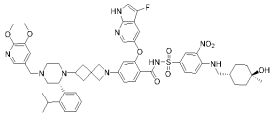
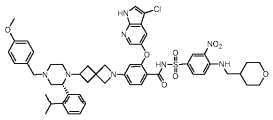
			2,30-2,15 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 7H), 1,39-1,17 (m, 14H), 1,14-1,05 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1063,0.	
197		4-(6-((R)-4-(3,4-бис(метокси-d3)бензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,32 (br, 1H), 8,61-8,52 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,57-7,08 (m, 8H), 6,98-6,75 (m, 2H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,20-3,36 (m, 7H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,10-2,55 (m, 6H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 10H), 1,14-1,05 (m, 5H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1052,3.	
198		4-(2-((R)-4-(3,4-бис(метокси-d3)бензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,48 (s, 1H), 11,42 (br, 1H), 8,59-8,45 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц,	

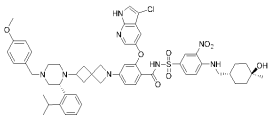
		-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,50- 7,10 (m, 7H), 7,09-6,64 (m, 4H), 6,26-6,17 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,13-3,36 (m, 4H), 3,32-3,12 (m, 3H), 3,10-2,55 (m, 9H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,41-1,15 (m, 11H), 1,14-1,00 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1080,2.	
199		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-карбамоилбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,64 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,93-7,71 (m, 4H), 7,54-7,00 (m, 11H), 6,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,69-3,46 (m, 3H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,10-2,77 (m, 8H), 2,27-1,99 (m, 2H), 1,76-1,49 (m, 7H), 1,42-0,96 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1039,0	
200		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)мет	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,45-10,97 (m, 1H), 8,63-8,52 (m, 2H),	

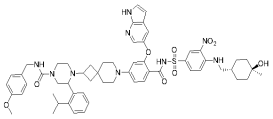
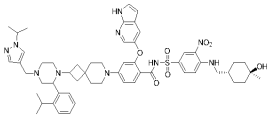
		ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	8,05-8,00 (m, 1H), 7,97-7,85 (m, 1H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,57-6,61 (m, 12H), 6,43-6,30 (m, 1H), 6,28-6,05 (m, 1H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 5H), 3,24-2,59 (m, 16H), 2,19-2,00 (m, 1H), 1,80-1,61 (m, 7H), 1,61-12,09 (m, 5H), 1,20-0,93 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1066,8	
201		2-((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-((2,2-диметилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,48-11,24 (m, 1H), 10,49-10,07 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,76 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15-6,13 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,28 (s, 2H),	

			3,05-2,85 (m, 8H), 2,67 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,70-1,45 (m, 12H), 1,37-1,23 (m, 10H), 1,17 (s, 2H), 1,13-1,10 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1068,1.	
202		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(хиноксалин-5-илметил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,54-11,27 (m, 1H), 10,53-10,30 (m, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,58-8,54 (m, 2H), 8,03 (s, 2H), 7,97-7,71 (m, 3H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,09-7,06 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,17-3,07 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 8H), 2,01 (s, 1H), 1,72-1,49 (m, 6H), 1,40-1,04 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1048,1.	
203		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)мет	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,51-10,89 (m, 1H), 8,62-8,43 (m, 2H),	

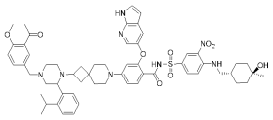
		ил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метокси-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	8,03 (s, 1H), 7,94-7,71 (m, 1H), 7,61-6,92 (m, 9H), 6,81-6,49 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,24-6,07 (m, 1H), 4,31-3,88 (m, 7H), 3,82-3,66 (m, 3H), 3,62-3,36 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 3H), 3,20-2,62 (m, 10H), 2,15-1,96 (m, 1H), 1,77-1,42 (m, 7H), 1,40-1,27 (m, 4H), 1,23-0,96 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1084,1	
204		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(4-(диметилфосфорил)бензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,62 (s, 1H), 8,55-8,43 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,78-7,57 (m, 3H), 7,48-7,29 (m, 6H), 7,23-6,93 (m, 4H), 6,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,25-2,15 (m, 3H), 2,98-2,72 (m, 7H), 2,24-1,94 (m, 2H), 1,72-1,44 (m, 14H), 1,34-0,91 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1073,0	

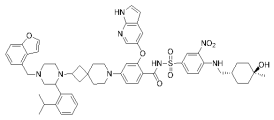
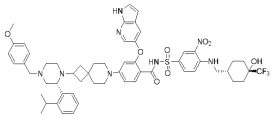
205		4-(6-((R)-4-((5,6-диметоксипиридин-3-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,60-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,70-7,08 (m, 13H), 6,09-6,04 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,70-3,36 (m, 6H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,10-2,55 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 9H), 1,14-1,05 (m, 5H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1047,1.	
206		(R)-2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((3-нитро-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,06 (s, 1H), 11,02 (br, 1H), 8,64-8,52 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47-7,08 (m, 9H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,09-6,04 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,30-3,82 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,66-3,45 (m, 4H), 3,32-3,10 (m, 6H), 3,05-2,62 (m, 5H),	

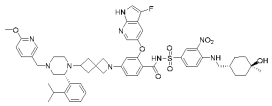
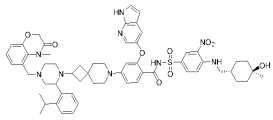
			2,48-2,25 (m, 1H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,63 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,34-1,15 (m, 6H), 1,13-0,95 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1003,8.	
207		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,06 (s, 1H), 11,38 (br, 1H), 8,59-8,53 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47-7,05 (m, 9H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,14-6,04 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,18-3,85 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68-3,45 (m, 5H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,05-2,62 (m, 6H), 2,48-2,30 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,74-1,51 (m, 6H), 1,49-1,15 (m, 8H), 1,10-1,00 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1032,9.	

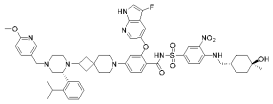
208		4-(7-(3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)карбамоил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)-N-(4-метоксибензил)пиперазин-1-карбоксамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,52-7,07 (m, 11H), 6,85-6,83 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15-6,13 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 6H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 7H), 1,36-1,10 (m, 23H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1069,1.	
209		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(4-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,61 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 2H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 4H), 7,30 (s, 1H),7,22-7,11 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,51-3,45 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 2H),	

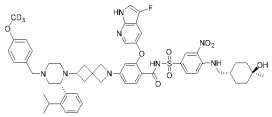
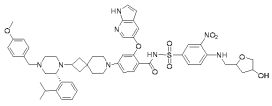
			2,94-2,88 (m, 6H), 2,63-2,61 (m, 1H), 2,20-2,18 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 7H), 1,38-1,05 (m, 29H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1028,2	
210		4-(2-((R)-4-(3,4-диметокси-5-метилбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 8,60-8,46 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,88-7,70 (m, 1H), 7,52-6,60 (m, 11 H), 6,20 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,06-3,37 (m, 9H), 3,31-3,23 (m, 3H), 3,12-2,82 (m, 7H), 2,79-2,53 (m, 2H), 2,44-2,26 (m, 1H), 2,19-1,96 (m, 4H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,40-0,96 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1089,0	
211		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,48-11,21 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,36 (s, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,09 (s, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,37 (s, 1H),	

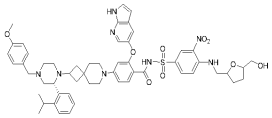
		-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	6,13 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,56 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,05-2,85 (m, 8H), 2,58 (s, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,80-1,55 (m, 7H), 1,46 (s, 2H), 1,40-1,15 (m, 11H), 1,09 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1080,1.	
212		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(3-ацетил-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,49-11,22 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,67-7,31 (m, 6H), 7,25-7,05 (m, 4H), 6,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,77-1,45 (m, 7H), 1,44-0,94 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1068,2.	

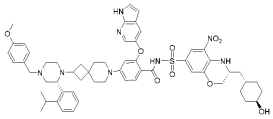
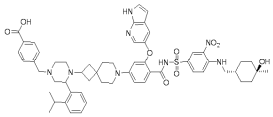
213		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(бензофуран-4-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,47 (d, J = 17,8 Гц, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,05-2,85 (m, 9H), 2,67 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,78-1,50 (m, 7H), 1,40-1,22 (m, 11H), 1,19-1,08 (m, 7H), 0,96 (s, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1036,1.	
214		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1s,4s)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,39-10,98 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 3H), 7,24 (s, 5H), 7,05 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,73 (s, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H),	

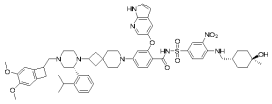
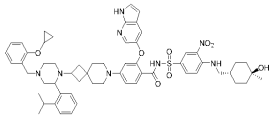
			3,05-2,85 (m, 8H), 1,96 (s, 2H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,65 (s, 1H), 1,55-1,40 (m, 5H), 1,39-1,15 (m, 10H), 1,07 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1080,2.	
215		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,70-8,52 (m, 2H), 8,30-7,98 (m, 2H), 7,92-7,58 (m, 3H), 7,59-7,32 (m, 4H), 7,32-7,00 (m, 4H) 6,92-6,70 (m, 1H), 6,20-5,91 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,88-3,79 (m, 3H), 3,77-3,39 (m, 7H), 3,32-3,16 (m, 4H), 2,11-2,87 (m, 2H), 2,82-2,60 (m, 2H), 2,37-2,16 (m, 1H), 2,09-1,89 (m, 2H), 1,83-1,47 (m, 6H), 1,39-1,27 (m, 3H), 1,25-0,95 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1017,1	
216		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H),	

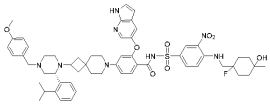
		-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	8,64-8,50 (m, 1H), 8,07-7,97 (m, 1H), 7,96-7,71 (m, 2H), 7,68-6,81 (m, 11H), 6,75-6,59 (m, 1H), 6,43-6,30 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 4,47-4,32 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,92-3,64 (m, 2H), 3,51-3,35 (m, 5H), 3,33-3,21 (m, 4H), 3,07-2,59 (m, 8H), 2,16-1,90 (m, 2H), 1,76-1,48 (m, 6H), 1,47-1,24 (m, 7H), 1,21-0,90 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1081,1	
217		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,66-8,46 (m, 2H), 8,17-8,07 (m, 2H), 7,89-7,61 (m, 3H), 7,57-7,06 (m, 8H), 6,91-6,80 (m, 1H), 6,77-6,68 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38-3,25 (m, 3H), 3,11-2,88 (m, 6H), 2,82-2,60 (m, 2H),	

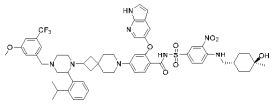
			2,36-2,00 (m, 2H), 1,84-1,55 (m, 7H), 1,52-1,23 (m, 11H), 1,20-1,03 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1045,1	
218		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(метокси-d3)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,25 (br, 1H), 8,59-8,52 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,52-7,03 (m, 10H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,09-6,06 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,65-3,45 (m, 6H), 3,32-3,15 (m, 3H), 3,05-2,62 (m, 6H), 2,28-2,15 (m, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,74-1,51 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 8H), 1,05-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1019,2.	
219		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 11,44-11,05 (m, 1H), 8,69-8,50 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,29-7,19 (m, 5H), 7,11 (s,	

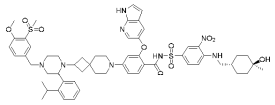
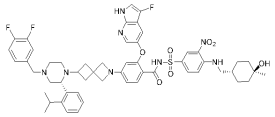
		метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	2H), 6,90 (s, 2H), 6,64 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,05-4,95 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,75-3,69 (m, 5H), 3,54 (s, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 7H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,35-1,15 (m, 9H), 1,07 (s, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 999,9.	
220		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,66 (s, 1H), 11,54-11,14 (m, 1H), 8,56-8,55 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,36 (s, 2H), 7,23 (s, 3H), 7,10 (s, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,56 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,05-2,85 (m, 9H), 1,98 (d, J = 34,8 Гц, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,35-1,15 (m,	

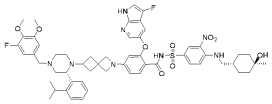
			10H), 1,10-1,05 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1014,1.	
221		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((R)-3-(((1r,4R)-4-гидроксициклогексил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 10,59-10,31 (m, 1H), 8,56-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55-7,02 (m, 11H), 6,65 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,85-3,80 (m, 5H), 3,42 (s, 1H), 3,10-2,85 (m, 7H), 2,67 (s, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,41-0,95 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1054,8.	
222		4-((4-(7-(3-((1H-пирролo[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)карбамоил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)метил)бе	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,87 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,82-7,71 (m, 1H), 7,57-7,00 (m, 10H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H),	

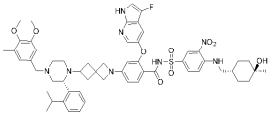
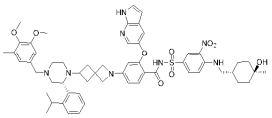
		нзойная кислота	3,79-3,50 (m, 4H), 3,30-3,18 (m, 3H), 3,06-2,79(m, 7H), 2,35-2,08 (m, 2H), 1,74-1,48 (m, 7H), 1,40-0,97 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1040,1	
223		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((2R)-4-((3,4-диметоксибицикло[4,2,0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,65-8,47 (m, 2H), 8,09-7,95 (m, 1H), 7,88-7,72 (m, 1H), 7,59-7,41 (m, 4H), 7,41-6,98 (m, 5H), 6,86-6,56 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,20-6,05 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,75-3,58 (m, 7H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 3H), 3,24-2,65 (m, 12H), 2,11-1,95 (m, 1H), 1,87-1,50 (m, 7H), 1,46-1,22 (m, 9H), 1,21-0,98 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1083,0	
224		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-(2-циклопропоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,64 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,52-8,50 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Гц,	

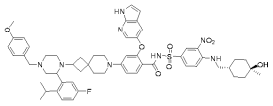
		азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,49-7,11 (m, 11H), 7,03-6,87 (m, 2H), 6,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,24-3,23 (m, 3H), 2,91-2,87 (m, 6H), 2,69-2,63 (m, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 7H), 1,18-1,05 (m, 24H), 0,82-0,79 (m, 1H), 0,69-0,68 (m, 2H), 0,56-0,48 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1052,1.	
225		(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1-фтор-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,40 (s, 1,0H), 8,56-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,55-7,02 (m, 10H), 6,92-6,90 (m,2H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,85-3,80 (m, 8H), 3,42 (s, 1H), 3,10-2,85 (m, 8H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,95-1,90 (m,2H),	

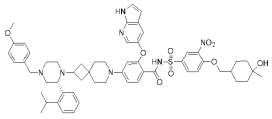
			1,73-1,49 (m, 6H), 1,41-0,95 (m, 18H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1044.	
226			^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,56-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,55-7,02 (m, 10H), 6,92-6,90 (m,2H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,85-3,80 (m, 8H), 3,42 (s, 1H), 3,10-2,85 (m, 7H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,95-1,90 (m,3H), 1,73-1,49 (m, 5H), 1,41-0,95 (m, 16H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1044.	
227		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-5-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нона	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,56-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,55-7,02 (m, 11H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,85-3,80 (m, 5H), 3,42 (s, 1H), 3,10-2,85 (m,	

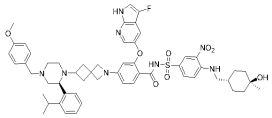
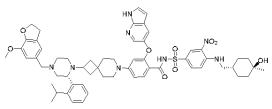
		н-7-ил)бензамид	7H), 2,67 (s, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,41-0,95 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1094,8.	
228		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метокси-3-(метилсульфонил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,38 (br, 1H), 8,61-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,90-7,55 (m, 3H), 7,52-7,05 (m, 9H), 6,69-6,63 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,35 (m, 4H), 3,32-3,10 (m, 6H), 3,10-2,55 (m, 9H), 2,38-1,95 (m, 3H), 1,74-1,41 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 13H), 1,07-1,00 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1104,0.	
229		4-(6-((R)-4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,63-8,53 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 1H), 7,59-7,00 (m, 10H), 6,16-6,04 (m, 1H), 5,53 (s,	

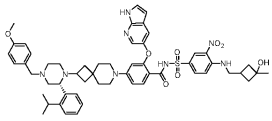
		-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 4,24 (s, 1H), 3,79-3,44 (m, 8H), 3,32-3,12 (m, 3H), 3,05-2,62 (m, 5H), 2,38-2,15 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 8H), 1,15-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1022,2.	
230		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(3-фтор-4,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,47 (br, 1H), 8,63-8,53 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,88-7,78 (m, 1H), 7,59-6,78 (m, 10H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,71-3,49 (m, 7H), 3,32-3,12 (m, 3H), 3,09-2,55 (m, 6H), 2,44-2,25 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 8H), 1,15-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1064,1.	

231		4-(6-((R)-4-(3,4-диметокси-5-метилбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,52 (s, 1H), 8,60-8,46 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,56-7,30 (m, 4H), 7,27-7,01 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,69 - 3,41 (m, 10H), 3,31-3,18 (m, 4H), 3,00-2,83 (m, 2H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,36-2,16 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,09-1,91 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 4H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 3H), 1,24-0,99 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1060,3	
234		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(3,4-диметокси-5-метилбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сул	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,65-8,45 (m, 2H), 8,07-7,98 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59-6,32 (m, 4H), 7,26-7,00 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,03 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,50 (s,	

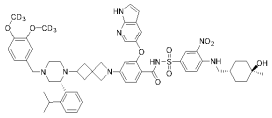
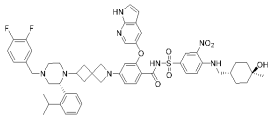
		ьфонил)бензамид	1H), 4,24 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65-3,36 (m, 10H), 3,31-3,16 (m, 3H), 2,96-2,82 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,30-1,87 (m, 8H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,33 (t, J = 11,6 Гц, 3H), 1,22-0,98 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1042,0	
235		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(5-фтор-2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,4-10,85 (m, 1H), 8,67-8,42 (m, 2H), 8,10-7,93 (m, 1H), 7,89-7,72 (m, 1H), 7,55-7,12 (m, 8H), 7,12-6,98 (m, 2H), 6,96-6,84 (m, 2H), 6,75-6,57 (m, 1H), 6,43-6,30 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,90-3,66 (m, 5H), 3,27-2,78 (m, 13H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 7H), 1,41-1,27 (m, 6H), 1,19-1,00 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1044,1	

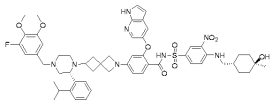
236		(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метокси)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,55-7,20 (m, 10H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,64 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,56 (s, 1H), 3,26-3,13 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 8H), 2,01 (s, 1H), 1,75-1,65 (m, 4H), 1,60-1,52 (m, 3H), 1,42-1,14 (m, 15H), 1,15-1,02 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1026,9.	
237			^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,63-10,90 (m, 1H), 8,38-8,28 (m, 1H), 8,10-7,80(m, 3H), 7,58-7,13 (m, 10H), 7,02-6,80 (m, 2H), 6,70-6,60 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,22-6,07 (m, 1H), 4,72-3,83 (m, 5H), 3,83-3,51 (m, 4H), 3,25-2,55 (m, 12H), 2,14-1,90 (m, 1H), 1,75-1,26 (m, 15H),	

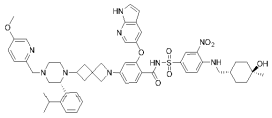
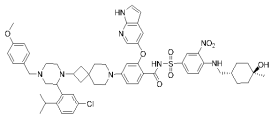
			1,19-0,96 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1027,0	
238		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,47-7,07 (m, 8H), 6,97 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,65-3,50 (m, 6H), 3,29 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,73 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,38-0,97 (m, 18H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1015,9.	
239		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,42-0,99 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49-7,45 (m, 3H), 7,34-7,10 (m, 4H), 6,86 (s, 2H), 6,65 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,42 (s,	

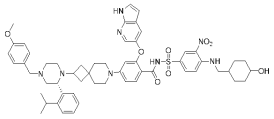
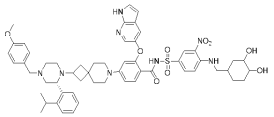
		)бензамид	1H), 3,28 (s, 2H), 3,18-2,78 (m, 11H), 2,60 (s, 2H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,78-1,48 (m, 7H), 1,38-0,99 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1067,9.	
240		(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,64 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,57-8,46 (m, 1H), 8,46-8,38 (m, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,77-6,98 (m, 1H), 7,52-7,33 (m, 4H), 7,30-7,04 (m, 5H), 7,03-6,80 (m, 3H), 6,70-6,57 (m, 1H), 6,40-6,30 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60-3,37 (m, 7H), 3,02-2,80 (m, 6H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,33-1,92 (m, 6H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,50-1,28 (m, 5H), 1,23-0,97 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 997,9	

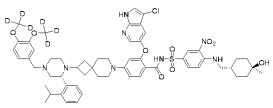
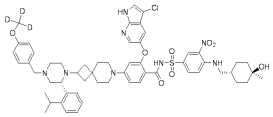
241		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,53 (s, 1H), 11,22 (br, 1H), 8,59-8,52 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,55-7,04 (m, 10H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79-3,40 (m, 7H), 3,32-3,15 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 5H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 8H), 1,15-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1017,1	
242		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-((5,6-диметоксипиридин-3-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 11,21 (br, 1H), 8,62-8,55 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,68-7,08 (m, 10H), 6,40 (s, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70-3,35 (m, 7H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,09-2,62 (m, 5H), 2,38-2,25 (m, 1H),	

			2,05-1,90 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,36-1,15 (m, 8H), 1,12-1,05 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1029,2.	
243		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(3,4-бис(метокси-d3)бензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,16 (br, 1H), 8,62-8,56 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,61-7,09 (m, 9H), 6,98-6,84 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,18-3,85 (m, 2H), 3,69-3,40 (m, 5H), 3,32-3,15 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 6H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 8H), 1,15-1,05 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1034,0.	
244		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(3,4-дифторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-аза	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 11,27 (br, 1H), 8,62-8,55 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Гц,	

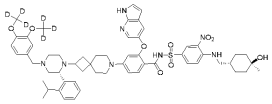
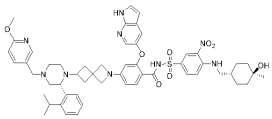
		спиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,75-7,05 (m, 12H), 6,40 (s, 1H), 6,09-6,01 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,65-3,40 (m, 7H), 3,32-3,15 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 6H), 2,30-2,05 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,39 - 1,15 (m, 8H), 1,15-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1004,1.	
245		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(3-фтор-4,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,27 (br, 1H), 8,63-8,58 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,62-6,75 (m, 10H), 6,40 (s, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,67-3,40 (m, 6H), 3,32-3,15 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 8H), 1,15-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1046,0.	

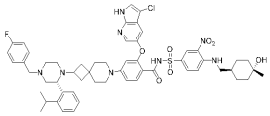
246		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((5-метоксипиридин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,27 (br, 1H), 8,60-8,53 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,58-7,35 (m, 6H), 7,25-7,05 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 6,06-6,03 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,40 (m, 7H), 3,32-3,15 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 6H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 8H), 1,13-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 999,1.	
247		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(5-хлор-2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,49 (s, 5H), 7,25 (s, 4H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,88 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,72 (s, 4H), 3,05-2,85 (m, 9H), 1,75-1,52 (m, 9H), 1,38-1,22 (m, 13H),	

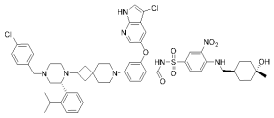
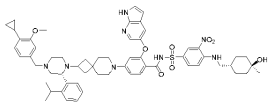
			1,20-1,08 (m, 14H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1060,2.	
248		(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((4-гидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,55-11,23 (m, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54-7,12 (m, 8H), 7,07 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 5H), 3,56 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 8H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,62 (s, 4H), 1,47-0,96 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1012,0.	
249		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((3,4-дигидроксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm:11,68 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,57-6,80 (m, 12H), 6,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H),	

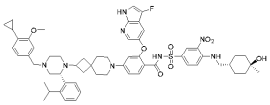
		-7-ил)бензамид	4,23-4,21 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,73 (s, 5H), 3,55 (s, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,05-2,85 (m, 8H), 1,96 (s, 1H), 1,83-1,45 (m, 6H), 1,42-0,93 (m, 15H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1027,8.	
250		4-(2-((R)-4-(3,4-бис(метокси-d3)бензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,01 (s, 1H), 11,42 (br, 1H), 8,60-8,50 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48-7,12 (m, 6H), 7,09-6,65 (m, 4H), 6,25-6,20 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,23-3,40 (m, 5H), 3,32-3,15 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 9H), 2,20-1,95 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 11H), 1,13-1,00 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1095,9.	
251		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-ни	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,01 (s, 1H), 11,33 (br, 1H), 8,59-8,49 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц,	

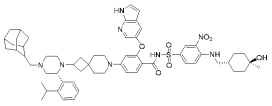
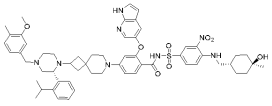
		трофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(метокси-d3)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	1H), 7,68 (s, 1H), 7,49-7,10 (m, 8H), 7,09-6,65 (m, 4H), 6,28-6,18 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,23-3,40 (m, 4H), 3,32-3,15 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 10H), 2,21-1,96 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 11H), 1,13-1,00 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1062,8.	
252		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,01 (s, 1H), 11,48 (br, 1H), 8,59-8,50 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49-7,10 (m, 6H), 7,09-6,65 (m, 5H), 6,28-6,20 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,18-3,90 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 3H), 3,73-3,35 (m, 2H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 9H), 2,20-1,96 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 7H), 1,39-1,15 (m, 11H), 1,13-1,00 (m, 9H), 0,95-0,80 (m, 2H),	

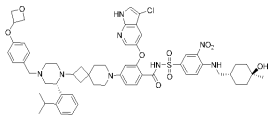
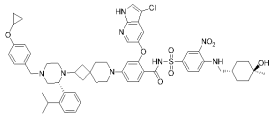
			0,65-0,52 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1099,8.	
253		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(3,4-бис(метокси-d3)бензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,65 (s, 1H), 8,58-8,44 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,26-7,06 (m, 3H), 7,00 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,93-6,75 (m, 3H), 6,63 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,70-3,46 (m, 4H), 3,30-3,22 (m, 3H), 3,05-2,80 (m, 7H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,41-2,05 (m, 3H), 1,76-1,49 (m, 7H), 1,40-1,22 (m, 6H), 1,20-0,96 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1062,1	
254		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 11,20 (br, 1H), 8,62-8,55 (m, 2H), 8,22-8,20 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,08 (m, 9H), 6,88-6,72 (m, 1H), 6,40 (s,	

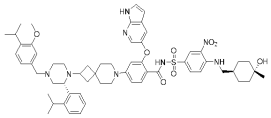
		4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,48-3,35 (m, 7H), 3,32-3,10 (m, 3H), 3,09-2,62 (m, 5H), 2,38-2,25 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,36-1,15 (m, 8H), 1,12-1,05 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 998,9.	
255		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-фторбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,00 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,58-8,48 (m, 2H), 8,12-8,05 (s, 1H), 7,91-7,61 (m, 3H), 7,58-6,95 (m, 11H), 6,71-6,63 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,69-4,55 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,87-3,54 (m, 3H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,32-3,15 (m, 4H), 3,10-2,82 (m, 6H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 6H), 1,47-1,23 (m, 8H), 1,22-0,96 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1047,9	

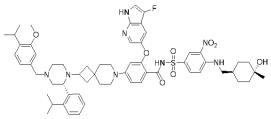
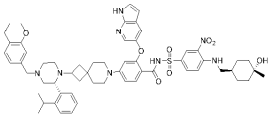
256		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-хлорбензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,00 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,57-8,47 (m, 2H), 8,13-8,02 (m, 1H), 7,80-7,62 (m, 3H), 7,53-7,08 (m, 10H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,75-6,62 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,78-3,50 (m, 3H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,32-3,15 (m, 4H), 3,11-2,81 (m, 7H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,45-1,24 (m, 8H), 1,19-0,97 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1065,9	
257		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,65 (s, 1H), 8,61-8,41 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55-7,33 (m, 4H), 7,28-6,97 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,79-6,69 (m, 2H), 6,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,40-6,31 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,63-3,45 (m,	

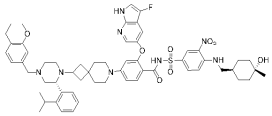
			3H), 3,30-2,21 (m, 3H), 3,06-2,78 (m, 7H), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,39-2,10 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,78-1,47 (m, 7H), 1,43-0,94 (m, 20H), 0,89-0,78 (m, 2H), 0,61-0,48 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1066,1	
258		4-(2-((R)-4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,45 (s, 1H), 8,56-8,41 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,55-7,30 (m, 4H), 7,28-6,94 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 6,80-6,61 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65-3,46 (m, 3H), 3,30-2,20 (m, 3H), 3,09-2,80 (m, 7H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,39-2,12 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,75-1,49 (m, 7H), 1,40-0,97 (m, 20H), 0,89-0,78 (m, 2H), 0,60-0,50 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1084,2	

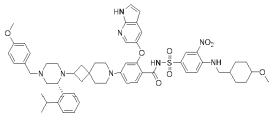
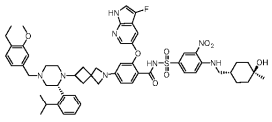
259		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((2R)-4-(((1R,3S,5R)-адамантан-2-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,57-7,40 (m, 7H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,88-3,56 (m, 3H), 3,32-3,12 (m, 3H), 3,10-2,55 (m, 10H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 21H), 1,42-1,02 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1054,1.	
260		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,49-11,28 (m, 1H), 10,53-10,29 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54-7,39 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 3H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,90-6,75 (m, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,60 (s, 1H), 3,41 (s, 1H),	

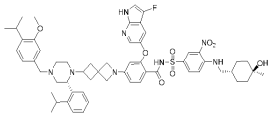
			3,29-3,25 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,15-1,95 (m, 4H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,40-1,15 (m, 14H), 1,14-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1040,0.	
261		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(оксетан-3-илокси)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,99 (s, 1H), 11,59-10,99 (m, 1H), 8,61-8,44 (m, 2H), 8,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,50-7,10 (m, 8H), 7,04 (s, 1H), 6,84-6,64 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,92-4,90 (m, 2H), 4,58-4,44 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,72 (s, 2H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,45-0,93 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1101,9.	
262		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-циклопропоксибензил)-2-(2-из	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 12,00 (s, 1H), 11,65-11,35 (m, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H),	

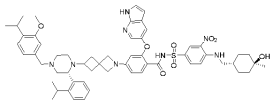
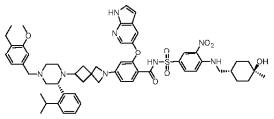
		опропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	8,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,61-7,20 (m, 7H), 7,06 (s, 3H), 6,68 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,63-3,42 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 4H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,67 (s, 2H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,35-1,02 (m, 20H), 0,76 (s, 3H) 0,76 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1085,9.	
263		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-4-(4-изопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,67 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,65-8,41 (m, 2H), 8,10-7,95 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,64-7,37 (m, 4H), 7,34-6,78 (m, 8H), 6,70-6,54 (m, 1H), 6,45-6,30 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86-3,60 (m, 5H), 3,30-3,14 (m, 6H), 2,06-2,85 (m, 6H), 2,73-2,63 (m, 1H),	

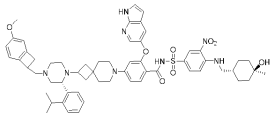
			2,43-2,28 (m, 1H), 1,79-1,49 (m, 7H), 1,40-1,25 (m, 6H), 1,22-0,87 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1068,1	
264		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-4-(4-изопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,57-11,03 (m, 2H), 8,57-8,40 (m, 2H), 8,06-7,95 (m, 1H), 7,92-7,63 (m, 2H), 7,60-6,73 (m, 11H), 6,70-6,54 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,12-3,37 (m, 13H), 3,15-2,81 (m, 5H), 2,77-2,59 (m, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,75-1,43 (m, 7H), 1,42-1,20 (m, 9H), 1,17-0,93 (m, 16H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1086,1	
265		2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-этил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-н	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,68-8,46 (m, 2H), 8,14-7,97 (m, 1H), 7,87-7,68 (m, 1H), 7,64-6,80 (m, 12H), 6,72-6,60 (m, 1H), 6,48-6,30 (m, 1H), 6,15 (s,	

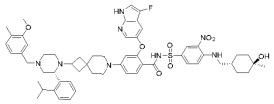
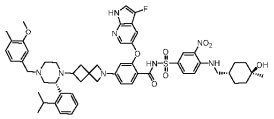
		итрофенил)сульфонил) бензамид	1H), 4,25 (s, 1H), 3,90-3,63 (m, 6H), 3,33-3,16 (m, 6H), 2,13-2,81 (m, 7H), 2,79-2,56 (m, 2H), 2,47-2,25 (m, 1H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,40-1,22 (m, 9H), 1,17-0,98 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1054,2	
266		4-(2-((R)-4-(4-Этил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,58-11,10 (m, 2H), 8,64-8,47 (m, 2H), 8,15-7,98 (m, 1H), 7,98-7,69 (m, 2H), 7,56-6,77 (m, 11H), 6,73-6,60 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,99-3,71 (m, 6H), 3,70-3,47 (m, 5H), 3,30-2,54 (m, 10H), 2,12-1,92 (m, 1H), 1,87-1,45 (m, 8H), 1,40-1,26 (m, 7H), 1,20-1,00 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1072,89	

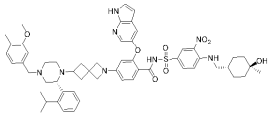
267		(R)-2-((1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((4-метоксициклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,44-11,17 (m, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,89-7,73 (m, 1H), 7,53-7,11 (m, 9H), 7,06 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,99-6,85 (m, 2H), 6,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,06-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,55 (s, 1H), 3,25-3,20 (m, 6H), 3,10-2,79 (m, 9H), 2,02-1,99 (m, 3H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,35-1,00 (m, 18H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1025,9.	
268		4-(6-((R)-4-(4-этил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,53 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,66-8,45 (m, 2H), 8,12-8,03 (m, 1H), 7,89-7,76 (m, 1H), 7,60-7,32 (m, 4H), 7,32-7,02 (m, 5H), 7,02-6,77 (m, 2H), 6,20-5,91 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,93-3,45 (m, 10H),	

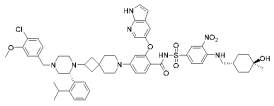
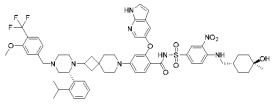
			3,42-3,34 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 3H), 3,13-2,58 (m, 4H), 2,56-2,50 (m, 3H), 2,37-2,20 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,82-1,48 (m, 6H), 1,42-1,27 (m, 3H), 1,22-1,00 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1044,2	
269		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-4-(4-изопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,22 (br, 1H), 8,60-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,55-7,03 (m, 8H), 6,95-6,83 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,98-3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,68 - 3,40 (m, 5H), 3,32-3,15 (m, 4H), 3,10-2,62 (m, 5H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,74-1,51 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 8H), 1,05-1,00 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1058,3.	

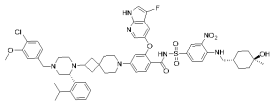
270		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-4-(4-изопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 11,24 (br, 1H), 8,64-8,57 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,62-7,03 (m, 10H), 6,95-6,83 (m, 1H), 6,43-6,37 (m, 1H), 6,10-6,03 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,06-3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66-3,43 (m, 5H), 3,31-3,17 (m, 4H), 3,10-2,62 (m, 5H), 2,44-2,25 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,39-1,15 (m, 8H), 1,05-1,00 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1040,2.	
271		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(4-этил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,64-8,48 (m, 2H), 8,10-7,97 (m, 1H), 7,85-7,72 (m, 1H), 7,63-6,72 (m, 12H), 6,44-6,30 (m, 1H), 6,08-5,95 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,24 (s, 1H),	

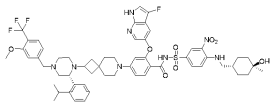
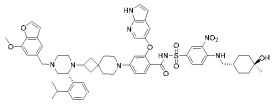
		)бензамид	3,97-3,70 (m, 4H), 3,68-3,40 (m, 5H), 3,32-3,22 (m, 4H), 3,15-2,87 (m, 3H), 2,82-2,64 (m, 3H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,73-1,49 (m, 6H), 1,40-1,27 (m, 3H), 1,20-0,99 (m, 15H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1026,0	
272		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((2R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метоксибицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,38-11,19 (m, 1H), 8,56-8,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,40-7,15 (m, 4H), 7,10-6,95 (m, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,69 (s, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 8H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 5H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,40-1,05 (m, 27H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1052,1.	

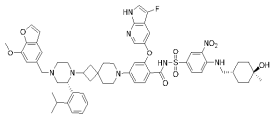
273		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,09-8,0 (m, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,40-7,15 (m, 4H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,25-6,20 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,85-3,74 (m, 4H), 3,59 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 1H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,80-2,65 (m, 1H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,72-1,50 (m, 7H), 1,42-0,97 (m, 19H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1058,0.	
274		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-метилбензил)пиперазин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,45-11,04 (m, 1H), 8,55-8,50 (m, 2H), 8,08 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,18-7,05 (m, 3H), 6,87 (s,	

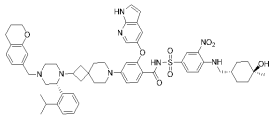
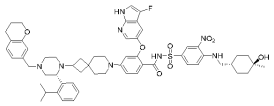
		-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	1H), 6,06 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 5H), 3,29-3,26 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,33 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,39-0,98 (m, 17H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1030,1.	
275		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-метилбензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73(s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,03 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,59-7,58 (m, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 6H), 6,87 (s, 1H), 6,40-6,39 (m, 1H), 6,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,49 (s,1H), 4,26 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,63-3,46 (m, 5H), 3,30-3,27 (m, 3H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,74-2,72 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 3H), 2,11 (s,1H), 1,98-1,96 (m, 2H),	

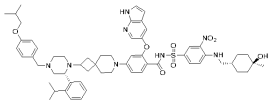
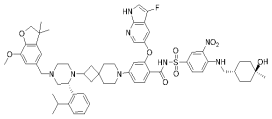
			1,69-1,52 (m, 6H), 1,36-1,08 (m, 16H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1012,1.	
276		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-хлор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,40 (br, 1H), 8,62-8,49 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,54-6,89 (m, 11H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,18-6,12 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,47-3,35 (m, 2H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,09-2,65 (m, 10H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 7H), 1,39-1,25 (m, 5H), 1,20-1,00 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1060,1.	
277		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(трифто	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,62-8,47 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,59-7,03 (m, 11H), 6,68-6,63 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,17-6,13 (m, 1H),	

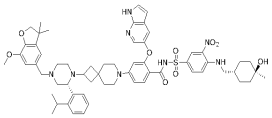
		рметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	4,24 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,09-2,65 (m, 10H), 2,13-1,96 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 7H), 1,39-1,25 (m, 7H), 1,20-1,00 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1094,2.	
278		4-(2-((R)-4-(4-хлор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1H), 11,42 (br, 1H), 8,60-8,51 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,54-6,89 (m, 11H), 6,72-6,64 (m, 1H), 6,25-6,17 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,49-3,35 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 3H), 3,20-2,65 (m, 10H), 2,20-1,96 (m, 2H), 1,75-1,45 (m, 7H), 1,39-1,25 (m, 6H), 1,20-1,00 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1078,0.	

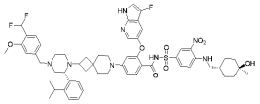
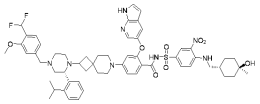
279		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1H), 11,49 (br, 1H), 8,59-8,51 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,58-7,04 (m, 11H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,25-6,17 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81-3,68 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,09-2,65 (m, 10H), 2,19-1,95 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 7H), 1,39-1,25 (m, 6H), 1,20-1,00 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1112,1.	
280		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метоксибензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 8,59-8,48 (m, 2H), 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 2,0 Гц, 9,2 Гц, 1H), 7,61-7,39 (m, 4H), 7,28-7,09 (m, 4H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,89 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,40-6,33 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,29	

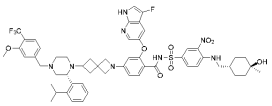
			(s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81-3,71 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 4H), 3,12-2,81 (m, 7H), 2,77-2,67 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 1H), 1,85-1,48 (m, 7H), 1,43-0,84 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1066,2	
281		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метоксибензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,48 (s, 1H), 8,58-8,44 (m, 2H), 8,04 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,51-7,36 (m, 4H), 7,31-7,09 (m, 4H), 7,07-6,86 (m, 3H), 6,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88-3,67 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 4H), 3,12-2,86 (m, 7H), 2,81-2,61 (m, 2H), 2,47-2,32 (m, 1H), 1,78-1,48 (m, 7H), 1,41-0,96 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1084,1	

282		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(хроман-7-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,52-11,22 (m, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56-7,33 (m, 4H), 7,30-6,91 (m, 4H), 6,90-6,64 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,70 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,77-1,48 (m, 7H), 1,44-1,00 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1052,0	
283		4-(2-((R)-4-(хроман-7-илметил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 8,55-8,52 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,51-7,35 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 7,15-6,95 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,05-2,85 (m, 8H), 2,70 (s, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,88 (s,	

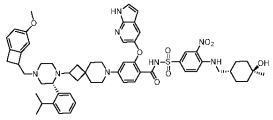
			2H), 1,72-1,50 (m, 7H), 1,43-1,00 (m, 22H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1069,9.	
284		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-4-(4-изобутоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,53-11,21 (m, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H), 7,45-7,15 (m, 5H), 7,10-6,95 (m, 1H), 6,96-6,84 (m, 2H), 6,68-6,62 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15-6,12 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,29-3,20 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 8H), 1,99 (s, 2H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,38-1,00 (m, 21H), 0,96 (d, J = 6,6 Гц, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1068,1.	
285		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,62-8,46 (m, 2H), 8,10-7,91 (m, 1H), 7,82-7,70 (m, 1H), 7,52-7,39 (m, 4H),	

		фенил)-4-((7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	7,39-6,83 (m, 6H), 6,83-6,57 (m, 2H), 6,29-6,11 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 4,12-3,85 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 3H), 3,64-3,36 (m, 2H), 3,32-3,13 (m, 5H), 3,13-2,86 (m, 7H), 2,82-2,57 (m, 2H), 2,21-1,97 (m, 1H), 1,78-1,46 (m, 7H), 1,42-1,26 (m, 6H), 1,23-0,95 (m, 17H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1114,2	
286		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,66-8,42 (m, 2H), 8,12-7,88 (m, 1H), 7,82-7,73 (m, 1H), 7,61-6,82 (m, 11H), 6,79-6,55 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,22-6,07 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,24-4,15 (m, 2H), 4,07-3,86 (m, 1H), 3,86-3,67 (m, 4H), 3,63-3,38 (m, 2H), 3,31-3,15 (m, 5H), 3,10-2,78 (m, 9H), 2,77-2,55 (m, 2H),	

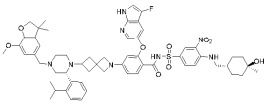
			2,07-1,94 (m, 1H), 1,76-1,47 (m, 8H), 1,41-1,27 (m, 6H), 1,17-0,91 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1096,1	
287		4-(2-((R)-4-(4-(дифторметил)-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 11,47 (br, 1H), 8,59-8,51 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,52-7,02 (m, 11H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,23-6,17 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 9H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 11H), 1,20-1,00 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1094,2.	
288		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-(дифторметил)-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,39 (br, 1H), 8,61-8,52 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,55-7,00 (m, 11H),	

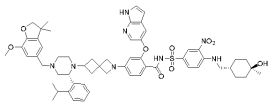
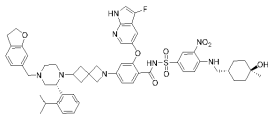
		.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	6,68-6,62 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 9H), 2,42-2,20 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 12H), 1,20-1,00 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1076,1.	
289		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,35 (br, 1H), 8,60-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,46-7,03 (m, 8H), 6,13-6,06 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73-3,44 (m, 7H), 3,31-3,19 (m, 3H), 2,87-2,55 (m, 4H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 9H), 1,20-1,00 (m, 7H). МС	

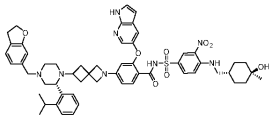
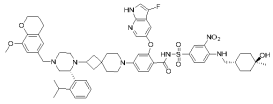
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1084,1.	
290		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,28 (br, 1H), 8,62-8,58 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,47-7,03 (m, 8H), 6,44-6,38 (m, 1H), 6,07-6,04 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73-3,44 (m, 7H), 3,31-3,19 (m, 3H), 2,89-2,54 (m, 4H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 9H), 1,20-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1066,2.	
291		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-фтор-6-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,51-11,18 (m, 1H), 8,56 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 3H),	

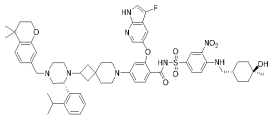
		рокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,30-7,20 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 3H), 6,65 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,83-3,70 (m, 3H), 3,28-3,25 (m, 2H), 3,05-2,85 (s, 8H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,39-1,20 (m, 15H), 1,12-1,0 (m, 9H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1044,0	
292		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((2R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метоксибицикло[4,2,0]окта-1,3,5-триен-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,49-11,03 (m, 1H), 8,58-8,56 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,11-6,95 (m, 2H), 6,80-6,60 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,69 (s, 5H), 3,43 (s, 1H), 3,30-3,25 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 10H), 2,73 (s, 1H), 2,06 (s, 1H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,30-1,0 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1052,1.	

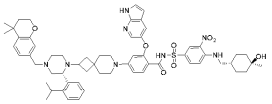
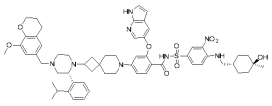
293		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-4-(4-изобутил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,51-11,24 (m, 1H), 8,58-8,56 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,54-7,40 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 7,08 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,90-6,80 (m, 3H), 6,65 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,80-3,75 (m, 3H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,30-3,27 (s, 2H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,67 (s, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,75-1,50 (m, 6H), 1,35-1,0 (m, 22H), 0,85-0,78 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1082,1.	
294		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-(4-циклопентил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-мет	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,91-7,73 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 3H), 7,37-7,03 (m, 6H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,65 (d,	

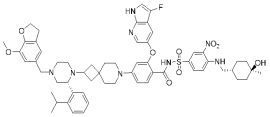
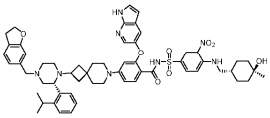
		илциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	J = 9,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,79-3,75 (m, 4H), 3,59 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,28 (s, 4H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,05 (s, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,79-1,39 (m, 14H), 1,38-1,01 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1094,1.	
295		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,39 (br, 1H), 8,63-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,58-6,71 (m, 10H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,27-3,82 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,70-3,35 (m, 7H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 6H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 14H), 1,20-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1086,1.	

296		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,30 (br, 1H), 8,63-8,57 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,62-6,71 (m, 10H), 6,43-6,38 (m, 1H), 6,06-6,03 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,27-3,75 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,35 (m, 7H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 6H), 2,47-2,31 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 14H), 1,20-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1068,1.	
297		4-(6-((R)-4-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,50 (br, 1H), 8,61-8,57 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,58-7,05 (m, 9H), 6,87-6,64 (m, 2H), 6,06-6,03 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,73-3,44 (m, 6H), 3,31-3,19 (m, 3H), 3,17-2,55 (m, 7H),	

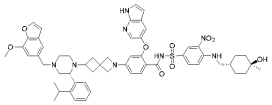
			2,35-2,20 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 8H), 1,20-1,00 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1027,9.	
298		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,26 (br, 1H), 8,61-8,56 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,61-7,10 (m, 9H), 6,92-6,70 (m, 2H), 6,45-6,38 (m, 1H), 6,06-6,03 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,57-4,46 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,70-3,45 (m, 6H), 3,31-3,19 (m, 3H), 3,18-2,55 (m, 7H), 2,35-2,20 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 8H), 1,20-1,00 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1010,0.	
299		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогек	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 8,59-8,46 (m, 2H), 8,05 (d, J = 2,4 Гц, 1H),	

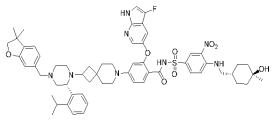
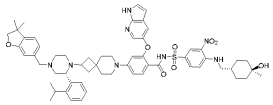
		сил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метоксихроман-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55-7,39 (m, 4H), 7,27 (s, 3H), 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 8H), 2,67 (s, 3H), 2,39 (s, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,75-1,50 (m, 7H), 1,38-0,98 (m, 22H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1100,0	
300		4-(2-((R)-4-((4,4-диметилхроман-7-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1H), 10,93 (s, 0H), 8,57-8,50 (m, 2H), 8,05 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60-7,20 (m, 8H), 7,06 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,85-6,75 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,73 (s, 2H), 2,13-1,96 (m, 1H), 1,78-1,49 (m, 10H), 1,40-1,05 (m, 28H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1097,9.	

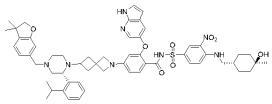
301		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-((4,4-диметилхроман-7-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,59-8,49 (m, 2H), 8,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,30-7,20 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,30-3,21 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,80-1,48 (m, 9H), 1,39-0,96 (m, 28H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1079,9.	
302		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метоксихроман-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 8,56-8,53 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,41-7,01 (m, 5H), 6,64 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 7H), 2,69-2,60 (m, 3H),	

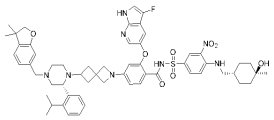
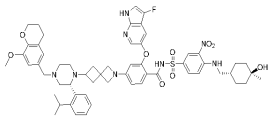
			1,86 (s, 2H), 1,71-1,50 (m, 7H), 1,35-1,07 (m, 22H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1082,9.	
303		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 8,58-8,44 (m, 2H), 8,05 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,53-7,37 (m, 3H), 7,34-7,10 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,97-6,77 (m, 2H), 6,67 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,50 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,00-3,58 (m, 6H), 3,30-3,22 (m, 3H), 3,18-2,54 (m, 12H), 1,79-1,47 (m, 7H), 1,43-0,92 (m, 20H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1086,1	
304		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,70 (s, 1H), 11,45-10,80 (m, 1H), 8,66-8,49 (m, 2H), 8,07-7,97 (m, 1H), 7,85-7,.71 (m, 1H), 7,67-7,40 (m, 4H), 7,40-6,98 (m, 6H), 6,96-6,71 (m, 2H), 6,70-6,58 (m, 1H),	

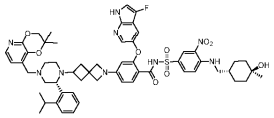
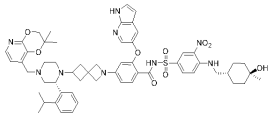
		)сульфонил)бензамид	6,42-6,32 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,10-3,52 (m, 3H), 3,36-3,22 (m, 5H), 3,22-2,54 (m, 13H), 1,76-1,49 (m, 6H), 1,47-1,24 (m, 7H), 1,21-1,01 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1037,9	
305		4-(2-((R)-4-((2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,79-11,35 (m, 2H), 8,74-8,55 (m, 2H), 8,22-8,11 (m, 1H), 7,95-7,82 (m, 1H), 7,67-7,12 (m, 9H), 7,12-6,65 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,31-3,64 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 4H), 3,31-2,78 (m, 12H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 1H), 1,86-1,59 (m, 7H), 1,53-1,37 (m, 6H), 1,29-1,10 (m, 10H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1055,9	
306		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогек	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,22 (br, 1H), 8,60-8,53 (m, 2H), 8,08 (s,	

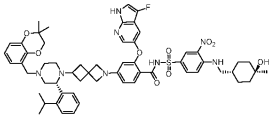
		сил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метоксибензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	1H), 8,00-7,76 (m, 2H), 7,58-6,85 (m, 11H), 6,09-6,03 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,19-3,95 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,73-3,44 (m, 5H), 3,31-3,19 (m, 3H), 3,17-2,55 (m, 6H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,74-1,52 (m, 6H), 1,39-1,16 (m, 7H), 1,12-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1056,0.	
307		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метоксибензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,26 (br, 1H), 8,63-8,56 (m, 2H), 8,03-7,93 (m, 1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,60-6,85 (m, 11H), 6,43-6,39 (m, 1H), 6,07-6,02 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,73-3,44 (m, 6H), 3,31-3,19 (m, 3H), 3,17-2,68 (m, 6H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H),	

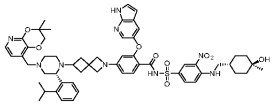
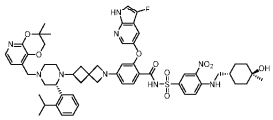
			1,73-1,50 (m, 6H), 1,38-1,14 (m, 7H), 1,12-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1038,1.	
308		4-(2-((R)-4-((3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1H), 11,48 (br, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,50-6,65 (m, 12H), 6,24-6,17 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,82-3,40 (m, 3H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 11H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,22 (m, 20H), 1,12-1,00 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1084,1.	
309		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-4-((3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,69 (s, 1H), 11,51 (br, 1H), 8,62-8,57 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,54-6,62 (m, 12H), 6,39-6,36 (m, 1H), 6,17-6,11 (m, 1H), 4,25 (s,	

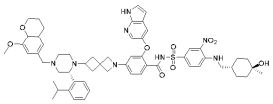
		гидрокси-4-метилцикло гексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,82-3,40 (m, 3H), 3,31-3,17 (m, 3H), 3,09-2,60 (m, 11H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,39-.22 (m, 20H), 1,12-1,00 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1066,0.	
31 0		2-((1H-пирроло[2,3-b]п иридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-((3,3-диметил-2,3 -дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопроп илфенил)пиперазин-1-и л)-2-азаспиро[3.3]гепта н-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилцик логексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфон ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 10,45-10,00 (m, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,47-7,06 (m, 7H), 7,00-6,74 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,30-4,13 (m, 3H), 3,58-3,50 (m, 5H), 3,01 (s, 4H), 2,70 (s, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,70-1,42 (m, 7H), 1,40-1,0 (m, 25H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1038,3.	

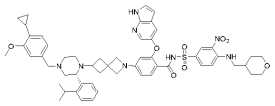
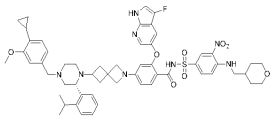
311		4-(6-((R)-4-((3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,50-11,22 (m, 1H), 8,58-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58-7,04 (m, 8H), 6,90 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 3H), 3,60-3,52 (m, 5H), 3,41 (s, 1H), 3,31-3,18 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,72-1,45 (m, 6H), 1,40-1,0 (m, 21H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1056,4.	
312		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метоксихроман-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,43 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,58-6,55 (m, 10H), 6,10-6,03 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,17-3,75 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,69-3,40 (m, 5H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,17-2,60 (m, 8H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H),	

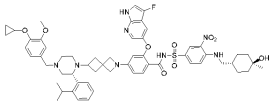
			1,92-1,83 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,38-1,14 (m, 7H), 1,12-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1071,9.	
313		4-(6-((R)-4-((2,2-диметил-2,3-дигидро-[1,4]диоксин□[2,3-b]пиридин-8-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,37 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,66 (m, 2H), 7,57-6,96 (m, 9H), 6,14-6,03 (m, 1H), 5,59-5,51 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,74-3,38 (m, 7H), 3,31-3,22 (m, 3H), 3,21-2,58 (m, 5H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,14 (m, 14H), 1,12-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1072,9.	
314		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-((2,2-диметил-2,3-дигидро-[1,4]диоксин[2,3-b]пиридин-8-ил)ме	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,29 (br, 1H), 8,63-8,56 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,87-7,66 (m, 2H),	

		тил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,61-6,96 (m, 9H), 6,43-6,37 (m, 1H), 6,09-6,00 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,70-3,36 (m, 7H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,17-2,55 (m, 5H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,14 (m, 14H), 1,12-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1054,9.	
315		4-(6-((R)-4-((2,2-диметил-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,45-11,26 (m, 1H), 8,60-8,55 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,85 (s, 3H), 6,07 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,75-3,48 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 3,05-2,9 (m, 3H), 2,67 (s, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,71-1,48 (m, 6H),	

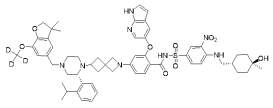
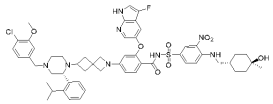
			1,39-0,99 (m, 24H).МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1072,8.	
316		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-((3,3-диметил-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-8-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,63-8,52 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 1H), 7,63-7,49 (m, 2H), 7,48-7,28 (m, 3H), 7,28-7,04 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,12-5,98 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,75-3,44 (m, 7H), 3,33-3,18 (m, 3H), 3,09-2,52 (m, 5H), 2,39-1,86 (m, 5H), 1,74-1,49 (m, 6H), 1,38-1,26 (m, 7H), 1,22-1,03 (m, 11H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1055,0	
317		4-(6-((R)-4-((3,3-диметил-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-8-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,63-8,45 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 1H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,47-7,30 (m, 2H),	

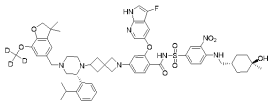
		ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	7,30-7,03 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 6,14-6,00 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,77-3,46 (m, 7H), 3,33-3,21 (m, 3H), 3,05-2,56 (m, 4H), 2,34-1,88 (m, 4H), 1,77-1,50 (m, 6H), 1,42-1,25 (m, 8H), 1,23-1,02 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1073,0	
318		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метоксихроман-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,08 (br, 1H), 8,63-8,56 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,60-7,08 (m, 8H), 6,94-6,55 (m, 2H), 6,43-6,38 (m, 1H), 6,07-6,02 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,13-3,75 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,40 (m, 5H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,17-2,60 (m, 8H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,38-1,14 (m, 7H), 1,12-1,00 (m, 7H). МС	

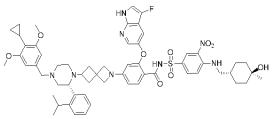
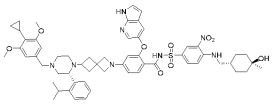
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1054,0.	
319		(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 8,64-8,44 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 1H), 7,56-7,32 (m, 3H), 7,26-6,86 (m, 5H), 6,81-6,62 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,98 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,86-3,62 (m, 7H), 3,58-3,38 (m, 5H), 3,28-3,12 (m, 7H), 3,02-2,80 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,44-2,20 (m, 2H), 2,08-1,75 (m, 4H), 1,68-1,46 (m, 3H), 1,32-1,08 (m, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,86-0,72 (m, 2H), 0,56-0,44 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1009,9.	
320		(R)-4-(6-(4-(4-циклопропил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 8,64-8,44 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 1H), 7,57-7,37 (m, 3H),	

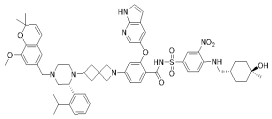
		3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	7,30-6,92 (m, 5H), 6,86-6,68 (m, 2H), 6,06 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,91-3,67 (m, 7H), 3,66-3,45 (m, 5H), 3,33-3,18 (m, 7H), 3,08-2,88 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,49-2,22 (m, 2H), 2,12-1,82 (m, 4H), 1,76-1,54 (m, 3H), 1,40-1,14 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 0,92-0,78 (m, 2H), 0,64-0,50 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1028,1.	
321		4-(6-((R)-4-(4-циклопропокси-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,57 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,59-6,80 (m, 11H), 6,10-6,04 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,35-4,02 (s, 3H), 3,85-3,38 (m, 10H), 3,31-3,22 (m, 3H), 3,13-2,55 (m, 6H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,74-1,50 (m, 6H), 1,39-1,05 (m, 14H), 0,80-0,57 (m, 4H). МС	

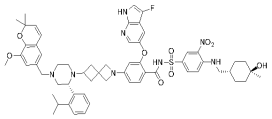
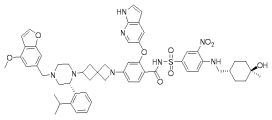
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1072,1.	
322		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-(метокси-d3)бензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,45 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,58-6,85 (m, 11H), 6,12-6,04 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,10-3,41 (m, 7H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,17-2,65 (m, 6H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,38-1,14 (m, 8H), 1,12-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1059,1.	
323		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-(метокси-d3)бензо	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,29 (br, 1H), 8,63-8,55 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,02-7,92 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,58-6,85 (m, 11H), 6,43-6,38 (m, 1H),	

		фуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	6,10-6,02 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,10-3,41 (m, 7H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,17-2,65 (m, 6H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 6H), 1,38-1,14 (m, 8H), 1,12-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1041,0.	
324		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-(метокси-d3)-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,48-7,08 (m, 6H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,35-4,10 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,65-3,53 (m, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,75-1,50 (m, 4H), 1,40-1,0 (m, 14H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1070,9.	
325		4-(6-((R)-4-(4-хлор-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]ге	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,47-11,27 (m, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H),	

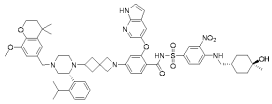
		птан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	8,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,47-7,33 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70-3,50 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,74-1,48 (m, 6H), 1,39-0,97 (m, 15H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1049,9.	
326		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-(метокси-d3)-3,3-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,58-8,56 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,45-7,40 (m,2H), 7,38-7,15 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,30-4,10 (m, 5H), 3,60-3,53 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 3,06 (s, 5H), 2,73 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,70-1,50 (m, 6H), 1,40-1,20 (m, 24H), 1,15-1,05 (m, 4H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1089,2	

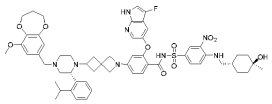
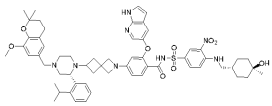
327		4-(6-((R)-4-(4-циклопропил-3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пиррол о[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,91 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,83-8,65 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,08-7,95 (m, 1H), 7,84-7,67 (m, 2H), 7,67-7,19 (m, 7H), 7,03-6,67 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,29-6,15 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,32-4,13 (m, 1H), 4,00-3,58 (m, 13H), 3,48-3,31 (m, 5H), 3,28-3,05 (m, 3H), 3,02-2,78 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,91-1,65 (m, 7H), 1,57-1,28 (m, 10H), 1,22-1,18 (m, 1H), 1,12-1,00 (m, 2H), 0,93-0,83 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1085,9	
328		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(4-циклопропил-3,5-диметоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,63-8,42 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,88-7,74 (m, 1H), 7,61-6,99 (m, 10H), 6,91-6,60 (m, 2H), 6,18-6,00 (m, 1H), 5,52 (s,	

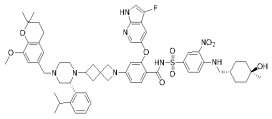
		-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 4,25 (s, 1H), 4,16-3,90 (m, 1H), 3,77-3,46 (m, 12H), 3,32-3,16 (m, 7H), 3,12-2,90 (m, 3H), 2,82-2,63 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,86-1,42 (m, 8H), 1,40-1,15 (m, 8H), 1,06-0,97 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 2H), 0,75-0,65 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1067,9	
329		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метокси-2,2-диметил-2H-хромен-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55-7,10 (m, 9H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,38-6,21 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,75-3,68 (m, 3H), 3,55-3,48 (m, 5H), 2,96 (s, 4H), 2,68 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,70-1,50 (m, 6H), 1,36-0,95 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1079,9	

330		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метокси-2,2-диметил-2H-хромен-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 2H), 8,53-8,50 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56-6,92 (m, 9H), 6,68 (s, 1H), 6,32-6,28 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,04-3,85 (m, 1H), 3,74-3,41 (m, 9H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 1,93 (s, 2H), 1,72-1,42 (m, 7H), 1,35-0,97 (m, 22H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1097,9	
331		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метоксибензофуран-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,90-7,71 (m, 2H), 7,55-7,30 (m, 4H), 7,26-6,99 (m, 5H), 6,85 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,53-3,45 (m, 6H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,68-1,44 (m, 6H), 1,35-0,90 (m, 17H). МС	

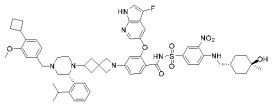
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1037,9	
332		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((4-метоксибензофуран-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 2H), 11,30 (s, 1H), 8,53-8,50 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,55-6,90 (m, 12H), 6,02 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,60-3,50 (m, 5H), 3,24 (s, 4H), 2,89-2,70 (m, 4H), 1,93 (s, 2H), 1,70-1,43 (m, 7H), 1,34-0,91 (m, 17H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1055,9	
333		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метокси-4,4-диметилхроман-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,57 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,06 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,53 (s,1H), 4,26 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,71-3,51 (m, 9H),	

			3,29-3,28 (m, 3H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,75-2,73 (m, 1H), 1,99-1,98 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 6H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,36-1,10 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1100,0.	
334		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метокси-4,4-диметилхроман-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,59-8,57 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,05-6,03 (m, 1H), 5,47 (s,1H), 4,26 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,71-3,48 (m, 9H), 3,29-3,28 (m, 3H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,75-2,73 (m, 1H), 1,99-1,98 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 6H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,36-1,09 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1081,9.	

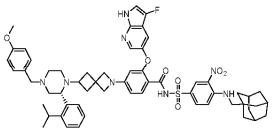
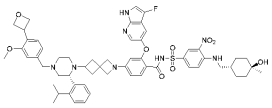
335		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((9-метокси-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,53 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,55-8,52 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 4H), 7,21-7,09 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,06 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,05-4,01 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,62-3,50 (m, 6H), 3,29-3,28 (m, 2H), 2,91-2,90 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 5H), 1,69-1,52 (m, 7H), 1,36-1,30 (m, 3H), 1,23-1,06 (m, 14H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1087,9.	
336		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метокси-2,2-диметилхроман-6-ил)метил)п	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,73 (s, 1H), 11,41 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 1H), 7,62-7,08 (m, 8H), 6,95-6,62 (m, 2H), 6,43-6,38 (m, 1H), 6,07-5,97 (m, 1H), 5,47 (s,	

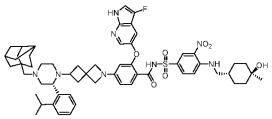
		иперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	1H), 4,25 (s, 1H), 3,75-3,41 (m, 9H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,80-2,60 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 8H), 1,38-1,14 (m, 16H), 1,12-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1082,0.	
337		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((8-метокси-2,2-диметилхроман-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,32 (br, 1H), 8,61-8,53 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,58-7,08 (m, 8H), 6,95-6,60 (m, 2H), 6,08-5,99 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,90-3,41 (m, 9H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,10-2,90 (m, 3H), 2,80-2,60 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 8H), 1,38-1,12 (m, 16H), 1,12-1,00 (m, 6H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$	

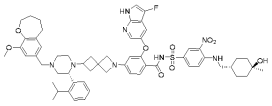
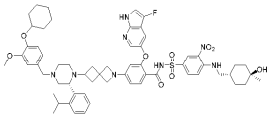
			1099,9.	
339		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((7-метокси-2-метилбензофуран-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,06 (br, 1H), 8,59-8,51 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,58-7,00 (m, 10H), 7,21-6,81 (m, 6H), 6,44-6,42 (m, 1H), 6,35(s, 1H), 6,01-5,95 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75-3,34 (m, 7H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,10-2,50 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 6H), 1,32-1,06 (m, 14H), 1,02-0,93 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,9	
340		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)-4-тозилпиперазин-1-ил)-2-а	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,25 (br, 1H), 8,58-8,52 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,57-7,35 (m, 7H), 7,23-6,97 (m, 5H), 6,34 (s, 1H), 6,01-5,94 (m, 1H),	

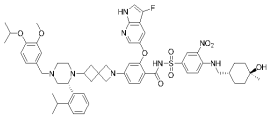
		заспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	5,41 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,65-3,34 (m, 7H), 3,31-3,20 (m, 3H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,67-1,45 (m, 6H), 1,33-1,12 (m, 7H), 1,12-1,00 (m, 7H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1031,7.	
341		4-(6-((R)-4-(4-циклобутил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,36-11,06 (m, 1H), 8,57-8,53 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,30-6,85 (m, 7H), 6,06 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,80-3,45 (m, 10H), 3,28 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (s, 2H), 1,96 (s, 5H), 1,80-1,45 (m, 7H), 1,40-1,0 (m, 15H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1069,8.	

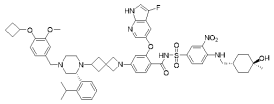
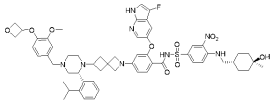
342		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(4-циклобутил-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,72 (s, 1H), 11,38-10,93 (m, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,30-7,1 (m, 5H), 6,86 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,04 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,80-3,50 (m, 10H), 3,29 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (s, 5H), 1,80-1,50 (m, 7H), 1,40-1,0 (m, 15H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1051,8	
343		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-4-(4-циклопропокси-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,68 (s, 1H), 11,25 (br, 1H), 8,58-8,49 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,56-6,72 (m, 11H), 6,35 (s, 1H), 6,02-5,90 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,77-3,34 (m, 12H), 3,31-3,20 (m, 3H), 3,10-2,80 (m, 3H), 2,73-2,57 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H),	

			2,10-1,85 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 6H), 1,33-1,12 (m, 10H), 1,05-1,00 (m, 4H), 0,73-0,65 (m, 2H), 0,60-0,53 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1053,9	
344		N-((4-((((1r,3R,5S)-адамантан-1-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,49 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 7H), 6,85 (s, 2H), 6,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,49 (s,1H), 3,67 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 6H), 3,03 (s, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 5H), 1,64-1,50 (m, 16H), 1,18-1,13 (m, 7H), 1,00 (s, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1037,9.	
345		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1H), 11,23 (br, 1H), 8,52-8,48 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H),	

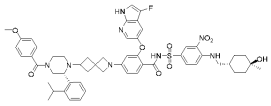
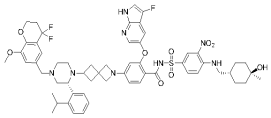
		фенил)-4-(3-метокси-4-(оксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	7,19-7,04 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 6,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,49 (s,1H), 4,78 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58-3,45 (m, 6H), 3,23 (s, 3H), 2,97-2,89 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 1H), 1,94 (s, 2H), 1,64-1,60 (m, 3H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,30-1,00 (m, 18H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1071,9	
346		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((2R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((октагидро-5H-2,5-метаноинден-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,61 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,62-8,59 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 4H), 7,28-7,16 (m, 4H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,60-4,44 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,15-2,97 (m, 10H), 2,68-1,94 (m, 9H), 1,71-1,60 (m, 11H), 1,49-1,41 (m, 6H), 1,35-1,29 (m, 7H), 1,19-1,15 (m, 5H), 0,91 (s,	

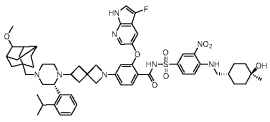
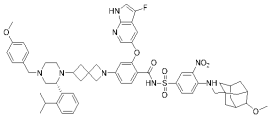
			2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1043,6.	
347		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((9-метокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,43-11,07 (m, 1H), 8,58-8,55 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 4H), 7,19-7,16 (m, 4H), 6,75-6,65 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,88-3,51 (m, 12H), 2,94 (s, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,30-2,24 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,86 (s, 2H), 1,73-1,50 (m, 9H), 1,40-1,0 (m, 17H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1085,7.	
348		4-(6-((R)-4-(4-(циклогексилокси)-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-н	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,59 (s, 1H), 11,30 (br, 1H), 8,60-8,57 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 3H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,10 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,58	

		итрофенил)сульфонил) бензамид	(s,1H), 4,30 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,66-3,55 (m, 5H), 3,33 (s, 3H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,38-2,36 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,73-1,71 (m, 6H), 1,59-1,56 (m, 3H), 1,43-1,08 (m, 24H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1113,9.	
349		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-4-(4-изопропокси-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,46 (s, 1H), 8,4-8,45 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 4H), 7,16-6,99 (m, 4H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 1H), 6,01-5,99 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,56-3,45 (m, 6H), 3,22-3,16 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 3H), 1,64-1,61 (m, 4H), 1,31-1,24 (m, 3H), 1,14-0,96 (m, 12H). МС	

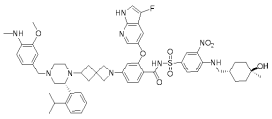
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1074,65.	
350		4-(6-((R)-4-(4-циклобутокси-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,52 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,22-7,05 (m, 4H), 6,93 (s, 1 H), 6,75-6,71 (m, 2H), 6,07-6,05 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,49 (m, 6H), 3,27-3,21 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01-1,96 (m, 4H), 1,94-1,51 (m, 9H), 1,35-1,29 (m, 3H), 1,18-1,03 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1086,13.	
351		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1г,4г)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,53 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 3H),	

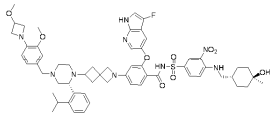
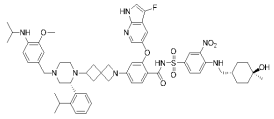
		-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(оксетан-3-илокси)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	7,21-7,08 (m, 4H),6,75-6,73 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 1H), 6,07-6,05 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60-3,49 (m, 6H), 3,27-3,24 (m, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,01-1,94 (m, 3H), 1,68-1,66 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 3H), 1,17-1,02 (m, 12H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1088,17.	
352		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((2R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(((1r,5R,7S)-3-метоксиадамантан-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,58 (s, 1H), 11,42 (br, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,27-7,11 (m, 4H), 6,09 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,57 (s,1H), 4,28 (s, 1H), 3,65-3,53 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 2H),	

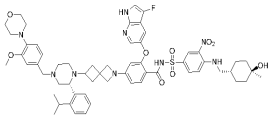
			2,13-2,00 (m, 5H), 1,72-1,12 (m, 39H), МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1074,7.	
353		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,55 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,57-8,54 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 4H), 7,20-7,10 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,07-6,05 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61-3,51 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,76 (s, 6H), 2,07-1,95 (m, 3H), 1,69-1,66 (m, 4H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 3H), 1,16-1,09 (m, 11H), 0,84 (s, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1029,9.	
354		4-(6-((R)-4-((4,4-дифтор-8-метоксихроман-6-ил)метил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,48 (s, 1H), 11,28 (br, 1H), 8,50-8,47 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 4H), 7,16-6,96 (m, 6H),	

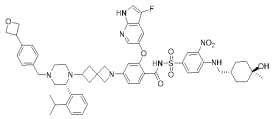
		ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	6,02-6,00 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,57-3,45 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,97-1,93 (m, 3H), 1,61-1,47 (m, 7H), 1,30-0,99 (m, 16H), 0,81 (s, 1H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1108,1.	
355		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((2R)-2-(2-изопропилфенил)-4-((3-метоксиоктагидро-5H-2,5-метаноинден-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,53 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 7,22-7,09 (m, 4H), 6,07-6,05 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,61-3,50 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 4H), 2,79-2,72 (m, 3H), 2,19 (s, 2H), 1,99-1,92 (m, 6H), 1,81 (s, 2H), 1,69-1,52 (m, 13H), 1,39-1,29 (m, 6H), 1,21-1,09 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1073,9.	
356		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метокс	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,50 (s, 1H), 8,48-8,45 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,74-7,72 (m,	

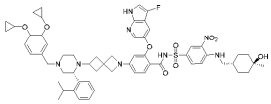
		ибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1S,3R,7S)-4-метоксиадамантан-1-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	1H), 7,46 (s, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,22-7,08 (m, 6H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,49 (s,1H), 3,68 (s, 3H), 3,58-3,43 (m, 5H), 3,20-3,18 (m, 5H), 3,12-3,10 (m, 1H), 3,06-3,05 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 5H), 1,82-1,81 (m, 1H), 1,72-1,46 (m, 9H), 1,29-1,10 (m, 10H), 1,02-1,01 (m, 3H), МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1068,0.	
357		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-метоксибензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-((4-((((1r,5R,7S)-3-метоксиадамантан-1-ил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 7,21-7,10 (m, 6H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,06-6,04 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,46 (m, 7H), 3,31 (s, 2H), 3,21-3,19 (m, 3H),	

			3,08 (s, 3H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,17 (s, 4H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 5H), 1,50-1,41 (m, 8H), 1,34-1,29 (m, 1H), 1,18-1,17 (m, 3H), 1,04-1,03 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1068,4.	
358		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(метиламино)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,61 (s, 1H), 8,62-8,59 (m, 2H), 8,14-8,13 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,48-6,46 (m, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,70-3,55 (m, 6H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 2H), 2,75-2,73 (m, 4H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,76-1,70 (m, 4H), 1,62-1,59 (m, 2H),	

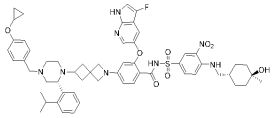
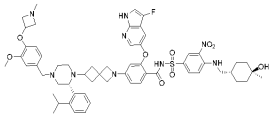
			1,42-1,16 (m, 21H), МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1045,2.	
359		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1H), 8,50-8,49 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 4H), 7,21-7,10 (m, 4H), 6,81-6,67 (m, 2H), 6,31-6,29 (m, 1H), 6,05 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,55 (s,1H), 4,24 (s, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 5H), 3,26-3,25 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,22-2,20 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 3H), 1,68-1,65 (m, 4H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,34-1,05 (m, 22H), МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1101,5.	
360		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,60 (s, 1H), 8,62-8,58 (m, 2H),	

		рокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-4-(4-(изопропиламино)-3-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	8,13-8,12 (m, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 4H), 7,32-7,12 (m, 5H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 6,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,60 (s,1H), 4,56 (br, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,96 (br, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,69-3,54 (m, 6H), 3,35-3,32 (m, 3H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 1H), 2,04-2,03 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 4H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 3H), 1,29-1,25 (m, 4H), 1,19-1,15 (m, 16H), МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1072,6.	
361		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,52 (s, 1H), 8,53-8,50 (m, 2H), 8,06-8,05 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 4H), 7,21-7,04 (m, 4H), 6,89 (s,	

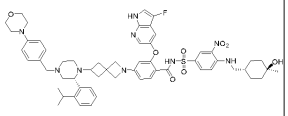
		фенил)-4-(3-метокси-4-морфолинобензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	1H), 6,79 (s, 2H), 6,07-6,04 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,62-3,47 (m, 7H), 3,31 (s, 2H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,91-2,88 (m, 6H), 2,72 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 3H), 1,23-1,02 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1100,8.	
362		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(оксетан-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,54 (s, 1H), 8,56-8,52 (m, 2H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,51-7,50 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 2H), 6,05-6,04 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,93-4,89 (m, 2H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,61-3,47 (m, 7H),	

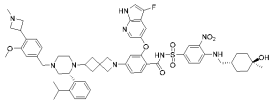
			3,29-3,26 (m, 4H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,23-2,18 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,68-1,62 (m, 4H), 1,54-1,51 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 3H), 1,22-1,01 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1041,7.	
363		4-(6-((R)-4-(3,4-дициклопропоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,52 (s, 1H), 8,61-8,43 (m, 2H), 8,06 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54-7,33 (m, 4H), 7,27-6,99 (m, 6H), 6,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,06 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,66-3,39 (m, 7H), 3,31-3,15 (m, 3H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,77-2,53 (m, 2H), 2,36-1,86 (m, 5H), 1,74-1,49 (m, 6H), 1,40-1,27 (m, 3H), 1,22-1,00 (m, 11H), 0,76-0,56 (m, 8H). МС	

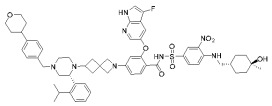
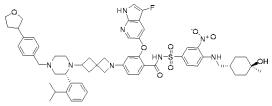
			(ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1096,9.	
364		4-(6-((R)-4-(3-циклопропокси-4-метоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,56 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,59-8,54 (m, 2H), 8,09-8,08 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 3H), 7,14-7,09 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,08 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,56 (s,1H), 4,27 (s, 1H), 3,80-3,50 (m, 12H), 3,24 (s, 1H), 3,32-3,28 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 4H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 3H), 1,25-1,08 (m, 14H), 0,76-0,73 (m, 2H), 0,65-0,62 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1071,6.	

365		4-(6-((R)-4-(4-циклопропоксибензил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,18 (s, 1H), 8,21-8,16 (m, 2H),7,71-7,70 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,94-6,84 (m, 4H), 6,76-6,71 (m, 2H), 6,67-6,64 (m, 2H), 5,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,15 (s,1H), 3,88 (s, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,25-3,11 (m, 5H), 2,93-2,89 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,36-2,30 (m, 1H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 4H), 1,18-1,15 (m, 2H), 0,98-0,92 (m, 3H), 0,86-0,69 (m, 16H), 0,39-0,38 (m, 2H), 0,25-0,23 (m, 2H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1041,6.	
366		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогек	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,29 (s, 1H), 8,31-8,25 (m, 2H), 8,08-8,07 (m, 1H),	

		сил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-((1-метилазетидин-3-ил)окси)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	7,90-7,87 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,33-7,32 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 6,55-6,54 (m, 1H), 6,00-5,98 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,98-3,79 (m, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,53-3,40 (m, 6H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 3H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 4H), 1,48-1,44 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 3H), 1,16-1,02 (m, 10H), 0,96-0,95 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1101,01.	
367		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропил	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,52 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 2H), 8,06-8,05 (m, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 4H), 7,20-7,08 (m, 5H), 6,90 (s,	

		фенил)-4-(3-метокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	1Н), 6,84-6,82 (m, 1Н), 6,07-6,04 (m, 1Н), 5,55 (s, 1Н), 4,25 (s, 1Н), 3,91-3,89 (m, 2Н), 3,75 (s, 3Н), 3,62-3,47 (m, 7Н), 3,43-3,36 (m, 2Н), 3,31 (s, 2Н), 3,29-3,26 (m, 2Н), 3,08-3,01 (m, 1Н), 2,91-2,88 (m, 2Н), 2,72 (s, 1Н), 2,23-2,19 (m, 1Н), 2,02-1,96 (m, 2Н), 1,68-1,51 (m, 10Н), 1,35-1,29 (m, 3Н), 1,23-1,09 (m, 10Н), 1,02-1,00 (m, 3Н). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1099,4.	
368		2-((3-фтор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-морфолинобензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,51 (s, 1Н), 8,57-8,43 (m, 2Н), 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1Н), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,53-7,30 (m, 4Н), 7,27-6,99 (m, 6Н), 6,87 (d, J = 8,4 Гц, 2Н), 6,05 (dd, J = 1,6 Гц, 8,8 Гц, 1Н), 5,56 (s, 1Н), 4,25 (s, 1Н), 3,76-3,66 (m, 4Н), 3,65-3,39 (m, 7Н), 3,31-3,14 (m, 3Н), 3,11-3,00 (m, 4Н),	

			2,97-2,82 (m, 2H), 2,77-2,55 (m, 2H), 2,42-1,86 (m, 5H), 1,74-1,49 (m, 6H), 1,40-1,27 (m, 3H), 1,22-1,00 (m, 11H), 0,76-0,56 (m, 8H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1070,9.	
369		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(3-метокси-4-(1-метилазетидин-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,39 (s, 1H), 8,31-8,25 (m, 2H), 8,38 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,22-7,06 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,07-6,05 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,60-3,42 (m, 8H), 3,24-3,22 (m, 3H), 3,87-3,84 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,18-2,17 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,68-1,51 (m, 6H), 1,35-1,29 (m, 3H), 1,23-1,03 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1084,7.	

370		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((R)-2-(2-изопропилфенил)-4-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,53 (s, 1H), 8,54-8,51 (m, 2H), 8,06-8,05 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,49-7,38 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 6H), 7,07-7,04 (m, 2H), 6,06-6,04 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,60-3,47 (m, 6H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,69-1,51 (m, 11H), 1,35-1,29 (m, 3H), 1,22-1,09 (m, 10H), 1,01-0,99 (m, 3H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1069,8.	
371		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(6-((2R)-2-(2-изопропи	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm: 11,60 (s, 1H), 8,62-8,59 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 4H), 7,28-7,14 (m, 8H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,60 (s,	

		лфенил)-4-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)бензил)пиперазин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	1H), 4,32 (s, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,67-3,52 (m, 7H), 3,34-3,33 (m, 2H), 2,95-2,94 (m, 2H), 2,78-2,77 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 3H), 2,07-1,89 (m, 4H), 1,75-1,58 (m, 7H), 1,41-1,36 (m, 3H), 1,29-1,08 (m, 13H). МС (ИЭР, m/e) $[M+1]^+$ 1056,2.	

Биологический пример: анализ Bcl-2 с помощью TR-FRET.

Соединения, раскрытые в данном документе, тестировали на блокирование белка Bcl-2 его лигандом в анализе, основанном на методике времяразрешённого флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса энергии (TR-FRET). Рекомбинантный человеческий белок Bcl-2 0,05 нМ предварительно инкубировали с серийными разведениями соединений, описанных в данном документе (верхняя конечная концентрация составляет 1 мкМ, или 0,1 мкМ, или 0,02 мкМ, или 0,01 мкМ, 10 баллов) при комнатной температуре в течение 0,5 ч в буфере для анализа, содержащем 20 мМ калий-фосфатного буфера, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 0,05% Tween-20, 0,01% BSA. Затем в планшет добавляли меченый FITC пептид Bak Ac-GQVGRQLAIIGDK(FITC)INR-амид (0,5 нМ) и криптат Gold MAb Anti 6His Tb и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сигналы TR-FRET (337-520-490 нм) считывали на приборе BMG PHERAstar FSX. Процент ингибирования взаимодействия Bcl-2 с его лигандом в присутствии возрастающих концентраций соединений рассчитывали на основе сигналов TR-FRET. IC_{50} для каждого соединения было получено путем подгонки данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению с помощью программного обеспечения Graphpad Prism или Dotmatics. Данные показаны в табл. 3.

Биологический пример: анализ Bcl-2-G101V с помощью TR-FRET.

Соединения, раскрытые в данном документе, тестировали на блокирование белка Bcl-2-G101V его лигандом в анализе, основанном на методике времяразрешённого флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса энергии. Рекомбинантный человеческий белок Bcl-2-G101V 0,1 нМ предварительно инкубировали с серийными разведениями соединений, описанных в данном документе (верхняя конечная концентрация составляет 10 мкМ, или 1 мкМ, или 0,1 мкМ, 4-кратное или 3-кратное серийное разбавление, 10 баллов) при комнатной температуре в течение 0,5 ч в буфере для анализа, содержащем 20 мМ калий-фосфатного буфера, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 0,05% Tween-20, 0,01% BSA. Затем в планшет добавляли меченый FITC пептид Bak Ac-GQVGRQLAIIGDK(FITC)INR-амид 5 нМ и криптат Gold MAb Anti-6His Tb и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сигналы TR-FRET (337-520-490 нм) считывали на приборе BMG PHERAstar FSX. Процент ингибирования взаимодействия Bcl-2-G101V с его лигандом в присутствии возрастающих концентраций соединений рассчитывали на основании отношения флуоресценции при 490 нм к флуоресценции при 520 нм. IC_{50} для каждого соединения было получено путем подгонки данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению с помощью программного обеспечения Graphpad Prism или Dotmatics. Данные показаны в табл. 3.

Биологический пример: анализ пролиферации клеток RS4;11.

Клеточная линия острого лимфобластного лейкоза (ALL), зависимая от BCL-2, RS4;11, использовалась для изучения клеточной активности ингибиторов BCL-2. Клетки (ATCC, CRL-1873) культивировали в полной среде RPMI-1640 (среда RPMI-1640, HEPES (Gibco, 22400-105) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Gibco, 10099-1441), 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, 15140122)) и выдерживали во влажной камере при 37°C, содержащей 5% CO_2. Каждое соединение серийно разбавляли 1 мкМ в качестве максимальной концентрации. Для проверки апоптотического действия соединений клетки высевали по 50000 в 180 мкл на лунку в 96-луночные планшеты и обрабатывали серией 10-точечных разведений каждого соединения в течение 48 ч при 37°C. Жизнеспособность клеток после обработки оценивали с помощью люминесцентного анализа CellTiter-GLO (Promega)

в соответствии с рекомендациями производителя. Вкратце, 30 мкл реагента CellTiter-GLO добавляли к 200 мкл клеточной культуры. Смесь встряхивали на орбитальном шейкере в течение 5 минут, чтобы обеспечить лизис клеток, с последующей инкубацией в течение 7 минут при комнатной температуре, чтобы обеспечить развитие и стабилизацию люминесцентных сигналов, которые соответствовали количеству ATP и, следовательно, количеству метаболически активных клеток. Люминесцентные сигналы измеряли с помощью считывателя PHERAstar FS (BMG). Средние значения IC_{50} определяли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. Данные показаны в табл. 3.

Биологический пример: анализ пролиферации клеток Bcl 2-G101V RS4;11 с нокином.

(1) Генерация клеточной линии RS4; 11 H96 Bcl 2-G101V с нокином.

Вкратце, популяцию клеток с нокином RS4;11 BCL2-G101V создавали с использованием системы редактирования гена Crisper/Cas9, а одиночный клон H96 с нокином BCL2-G101V был отобран из популяции клеток с нокином и проверен с помощью WES (полное экзомное секвенирование) и РНК-секвенирования.

Клеточную линию RS4;11(ATCC, CRL-1873) острого лимф областного лейкоза (ALL), зависимую от BCL-2, культивировали в полной среде RPMI-1640 (среда RPMI-1640, HEPES (Gibco, 22400-105) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Gibco, 10099-1441), 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, 15140122)) и выдерживали во влажной камере при 37°C, содержащей 5% CO_2.

Для получения популяции клеток с нокином BCL2-G101V, RS4;11 котрансфицировали Cas9-gRNA, которая также экспрессировала метку GFP, и геном-донором, который содержал мутантную последовательность BCL2-G101V. После 48 ч электропорации GFP-положительные клетки собирали с помощью системы сортировки клеток FACSAriaIII. Популяцию клеток восстанавливали в течение 3 дней, а затем культивировали в условиях стресса 2 нМ ABT-199 в течение 4 недель. Результаты секвенирования клонов TA показали 9% уровень нокина в популяции после обработки ABT-199. Затем клетки высевали в 96-луночный U-планшет из расчета 1 клетка/лунку на 10000 лунок для селекции одного клона. Через 3-5 недель выращивания клоны последовательно подвергали скринингу с помощью ПЦР-секвенирования. И три клона BCL2-G101V с нокином: H96, H142 и H233 были выбраны.

Три клона были проверены с помощью ПЦР-секвенирования геномной ДНК и кДНК (мРНК) и экспрессии BCL-2, BCL-xL и MCL-1 с использованием вестерн-блоттинга. Клон H96 также был подтвержден с помощью WES (полного экзомного секвенирования) и РНК-секвенирования.

(2) Анализ пролиферации клеток Bcl 2-G101V RS4;11 с нокином.

Клеточная линия H96 с нокином BCL-2 G101V (производная от RS4;11) использовалась для изучения клеточной активности ингибиторов BCL-2. Клетки культивировали в полной среде RPMI-1640 (среда RPMI-1640, HEPES (Gibco, 22400-105) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Gibco, 10099-1441), 100 ед./мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, 15140122)) и выдерживали во влажной камере при 37°C, содержащей 5% CO_2. Каждое соединение серийно разбавляли 1 мкМ или 10 мкМ в качестве максимальной концентрации. Для проверки апоптотического действия соединений клетки высевали по 50000 в 90 мкл на лунку в 96-луночные планшеты и обрабатывали серией 10-точечных разведений каждого соединения в течение 48 ч при 37°C. Жизнеспособность клеток после обработки оценивали с помощью люминесцентного анализа CellTiter-GLO (Promega) в соответствии с рекомендациями производителя. Вкратце, 30 мкл реагента CellTiter-GLO добавляли к 100 мкл клеточной культуры. Смесь встряхивали на орбитальном шейкере в течение 5 мин, чтобы обеспечить лизис клеток, с последующей инкубацией в течение 7 минут при комнатной температуре, чтобы обеспечить развитие и стабилизацию люминесцентных сигналов, которые соответствовали количеству ATP и, следовательно, количеству метаболически активных клеток. Люминесцентные сигналы измеряли с помощью считывателя PHERAstar FS (BMG). Средние значения IC_{50} определяли с помощью программного обеспечения GraphPad Prism. Данные показаны в табл. 3.

Таблица 3

Пример		Биохимический анализ (IC50, нМ)			Анализ клеточной пролиферации (IC50, нМ)	
		Bcl-2 дикого типа	Bcl-2 G101V	Соотношение Bcl-2 G101V/WT	RS4;11	RS4;11 Bcl-2 G101V с нокином
2		0,011	0,25	22,7	0,53	3,94
3a		0,034	2,2	64,7	3,67	35,07
3b		0,0083	0,14	16,9		
4		0,045	1,6	35,6	0,87	9,56
5		0,037	0,45	12,2	0,58	5,329
6		0,013	0,32	24,6	0,53	4,83
8		0,02	0,32	16,0	ND	
9		0,034	0,52	15,3	0,51	4,37
10		0,012	0,21	17,5	0,42	3,16
12		0,73	14	19,2	3,0	40,5
13		0,011	0,37	33,6	0,7	5,67
13a		0,038	3,6	94,7	10,5	87,41
13b		0,0068	0,15	22,1	0,32	2,81
14		0,0065	0,093	14,3	0,45	5,16
16		0,26	1,7	6,5	0,81	8,6
18		0,079	0,71	9,0	0,61	4,9
19		0,086	0,66	7,7	0,33	1,9
19a		0,057	0,18	3,2	0,15	0,57
19b		0,16	10	62,5	6,8	44
20		0,053	0,58	10,9	0,62	5,91
22		0,013	0,079	6,1	0,46	2,6

22a		0,007 9	0,064	8,1	0,25	1,35
22b		0,038	1,9	50,0	7,6	57,3
23		0,45	2,1	4,7	0,39	2,66
24a		0,37	6,9	18,6	3,4	
24b		0,24	1,1	4,6	0,75	6,49
26		0,11	1,4	12,7	0,85	8,48
27		0,27	2,7	10,0	1,05	7,77
28		0,23	0,82	3,6	0,39	2,686
28a		0,098	0,33	3,3	0,21	1,23
29		0,29	1,5	5,2	0,43	2,95
29a		0,2	0,72	3,5	0,22	1,42
30		0,27	1,1	4,1	0,53	3,48
32		0,096	0,28	2,9	0,18	0,96
34		0,049	1,8	36,7	1,3	13,9
35		2,2	163	74,1	ND	ND
36		0,58	16	27,6	ND	ND
37		0,42	12	28,6	77,4	289
38		0,053	4,1	77,4	2,5	37,5
39		1,1	6,7	6,1	ND	ND
40		0,19	1,3	6,8	0,85	8,4
41		0,83	3,8	4,6	0,74	7,2
42		0,41	2,5	6,1	1,8	13,5
43		0,31	1,3	4,2	0,48	3,27
44		0,3	0,84	2,8	0,5	3,31
45		0,24	0,95	4,0	0,41	3,289
46		0,34	2,7	7,9	0,91	10,2
47		0,12	0,53	4,4	1,0	5,33
48		0,072	0,33	4,6	0,43	1,9
48a		0,045	0,21	4,6	0,16	0,81

49		0,2	0,83	4,2	0,49	2,4
50		0,18	1,2	6,7	0,8	7,9
51		0,42	1,6	3,8	0,49	4,0
52		0,24	0,73	3,0	0,36	2,7
52a		0,16	0,68	4,2	0,25	1,67
53		0,17	0,6	3,5	0,47	3,1
54		0,76	4,7	6,2	0,79	11,7
55		3,8	12	3,2	ND	ND
56		2,7	13	4,8	ND	ND
57		0,44	2,2	5,0	0,8	8,9
58		0,62	2,0	3,2	0,74	7,6
59		0,73	3,0	4,1	0,8	10,4
60		0,057	1,6	28,1	0,35	2,52
62		0,33	13	39,4	2,4	28,4
63		1,4	20	14,3	ND	ND
65		0,86	54	62,8	5,9	ND
66		0,034	1,6	47,1	0,6	6,605
68		0,2	0,81	4	0,47	4,7
69		0,041	0,37	8,9	0,47	2
70		0,014	0,13	9	0,38	1,5
71		0,02	0,17	8,3	0,43	2,0
72		0,05	0,2	4	0,45	1,7
73		0,06	0,47	7,9	0,37	2,4
75		0,059	0,28	4,7	0,35	1,5
76		0,074	1,3	17	0,69	6,5
78		0,21	0,98	4,6	0,42	2,6
79		0,16	0,51	3,2	0,35	1,0
81		0,038	0,2	5,2	0,286	0,878
82		0,031	0,29	9,5	0,42	2,67
83		0,079	0,25	3,1	0,27	0,73

84		0,028	0,15	5,2	0,206	0,6
95		0,23	0,38	1,7		
105		0,1	0,25	2,5	2,12	16,55
79a		0,11	0,25	2,4	0,104	0,48
79b		0,33	19	58	0,16	0,68
107		0,11	0,56	5,1	0,33	1,77
81a		0,038	0,075	2,0	0,146	0,48
81b		0,074	2	27	2,85	11,6
114		0,12	0,83	6,9	0,6	3,65
115		0,097	0,37	3,8	0,42	2,3
116		0,42	2	4,7	0,58	4,76
117		1,6	7,1	4,4		
119		0,37	3,1	8,5	1,44	14,4
120		0,42	3,4	8	1,25	12,7
121		0,28	1,1	3,8	0,24	1,13
121a		0,12	0,4	3,4	0,153	0,603
122		0,19	0,92	5	0,3	2,2
123		0,54	1,8	3,3	0,25	1,1
124		0,15	0,51	3,4	0,24	1,2
125		0,3	0,71	2,4	0,15	0,68
126		0,42	1,9	4,5	0,18	3,6
127		0,071	0,13	1,8	0,167	0,367
128		0,63	2,6	4	0,36	3,94
129		1,8	7,8	4,4		
130		0,57	1,9	3,4	0,34	2,8
131		0,05	0,51	10	0,57	4,34
132		0,26	0,92	3,5	0,31	2,05
133		0,57	1,9	3,4	0,34	2,8
134		0,35	1,3	3,8	0,4	3,1
136		0,75	2,9	3,8	0,51	4,6

137		0,62	3,2	5,1	0,89	9,6
138		0,36	1,5	4,1	0,44	3
139		0,65	5,6	8,7		
141a		0,054	0,13	2,5	0,166	0,268
141b		0,059	2,3	40	0,659	4,09
142		0,56	3	5,3	0,795	6,22
143		0,48	2,6	5,5	0,674	5,15
144		0,26	1,1	4,1	0,463	2,8
145		0,028	0,084	3	0,104	0,23
147		0,054	0,17	3,1	0,14	0,588
148		0,56	2,0	3,6	0,46	2,81
149a		0,11	0,27	2,6	0,17	0,67
149b		0,7	8,4	12	5,8	20,4
151		0,43	2,1	4,9	0,53	3,86
152		0,25	0,89	3,5	0,35	1,31
153		0,6	2,7	4,4	0,75	6,48
154		0,05	0,3	6	0,38	2,22
155		0,12	0,22	1,8	0,2	0,44
156		0,73	3,6	4,9	0,375	1,42
158		0,27	0,75	2,8	0,322	1,52
159		0,12	0,4	3,4	0,386	1,71
160		1,2	6	5	0,564	2,87
161		0,42	3,9	6,8	0,46	1,22
162		0,38	1,5	3,8	0,373	2,04
163		1,3	5,5	4,3	1,08	9,2
164		0,12	0,35	3	0,23	0,82
168		0,79	4,6	5,9	0,48	1,68
169		0,62	2,4	3,9	0,49	1,5
172		0,35	1,9	5,5	0,43	1,64
173		0,017	0,11	6,5	0,18	0,6

174		0,096	0,59	6,1	0,18	0,49
175		0,041	0,29	7,0	0,33	1,0
176		0,035	0,15	4,3	0,39	1,0
178		0,52	1,5	2,9	0,64	4,87
179		1,5	6,2	4,3	ND	ND
183		0,096	0,18	1,8	0,10	0,52
184		0,19	0,53	2,9	0,16	0,44
185		0,031	0,14	4,5	0,14	0,60
186		0,15	0,64	4,2	0,53	2,5
190		0,23	0,62	2,7	0,13	0,37
191		0,061	0,2	3,3	0,15	0,52
193		0,068	0,23	3,4	0,26	0,8
194		0,051	0,16	3,1	0,3	0,82
197		0,076	0,15	1,9	0,16	0,29
198		0,072	0,17	2,4	0,12	0,27
200		0,24	1,02	4,2	0,27	1,6
201		0,28	1,1	3,9	0,74	6,2
203		0,052	0,17	3,2	0,38	0,9
205		0,034	0,07	2	0,39	0,55
210		0,33	0,66	2	0,12	0,54
212		0,13	0,54	4,2	0,3	2,15
213		0,7	2,6	3,7	0,32	5,2
215		0,057	0,14	2,5	0,11	0,29
216		0,19	0,81	4,2	0,33	2,76
217		0,074	0,17	2,4	0,11	0,41
218		0,1	0,25	2,5	0,12	0,29
221		0,08	0,27	3,4	0,16	0,92
225		0,092	0,37	4	0,13	0,65
226		0,17	0,64	3,9	ND	ND
227		2,0	6,4	3,2	ND	ND

229		0,38	0,96	2,5	0,12	0,53
230		0,19	0,52	2,8	0,10	0,28
231		0,27	0,35	1,3	0,12	0,38
232		0,7	1,3	1,8	0,13	0,19
233		0,43	0,95	2,2	0,13	0,25
234		0,087	0,32	3,7	0,09	0,35
235		0,28	1,1	3,8	0,27	1,21
236		0,16	0,56	3,5	0,16	0,80
239		0,076	0,2	2,6	0,12	0,29
241		0,035	0,096	2,7	0,15	0,32
242		0,03	0,077	2,6	0,17	0,28
243		0,04	0,086	2,1	0,12	0,22
244		0,25	0,83	3,3	0,20	1,36
245		0,13	0,32	2,5	0,15	0,53
247		0,8	3,3	4,2	ND	ND
250		0,09	0,52	5,7	0,16	1,06
252		1,2	3,5	2,8	0,26	2,6
253		0,027	0,089	3,3	0,11	0,29
254		0,017	0,067	3,9	0,09	0,25
257		0,40	0,99	2,5	0,15	0,53
258		0,85	1,75	2,1	0,11	0,28
259		0,91	3,4	3,8	0,55	4,2
260		0,34	0,75	2,2	0,13	0,33
263		1,3	4,9	3,9	0,18	1,01
264		1,9	7,3	3,8	0,26	0,78
265		0,66	1,9	3	0,15	0,65
266		1,4	4,1	3	0,22	0,66
268		0,79	1,3	1,6	0,1	0,25
269		2,1	4,9	2,4	0,17	0,41

270		1,1	2,9	2,6	0,16	0,64
271		0,47	1,5	3,1	0,11	0,4
273		0,7	1,9	2,6	0,25	0,46
274		0,55	0,85	1,5	0,15	0,29
275		0,27	0,54	2	0,14	0,38
276		0,48	1,1	2,3	0,15	0,71
277		1,4	3,2	2,2	0,22	1,9
278		0,6	1,6	2,7	0,15	0,46
279		2	6,3	3,2	ND	ND
280		0,26	0,56	2,2	0,14	0,43
281		0,43	0,99	2,3	0,13	0,31
282		0,25	0,97	3,9	0,36	4,2
285		0,26	0,87	3,4	0,18	0,41
286		0,1	0,48	4,8	ND	ND
287		0,87	2,3	2,6	0,16	0,55
288		0,52	1,3	2,5	0,19	0,87
289		1,7	4,0	2,3	ND	ND
290		0,9	2,2	2,5	0,2	1,5
293		3,2	11	3,4	ND	ND
294		3,2	10	3,2	ND	ND
295		0,19	0,56	3,0	0,29	0,49
296		0,13	0,28	2,1	0,24	0,55
297		0,13	0,4	3,0	0,25	1,16
298		0,099	0,45	4,6	0,24	1,82
299		0,13	0,25	1,9	0,27	0,47
302		0,071	0,20	2,8	0,31	0,79
303		0,11	0,26	2,3	0,3	0,52
304		0,13	0,41	3,2	0,3	2,3
305		0,19	0,60	3,2	0,32	1,3
306		0,31	0,97	3,1	0,12	0,15

307		0,17	0,43	2,5	0,11	0,17
308		0,67	3,11	4,6	0,58	3,95
311		0,43	1,5	3,4	0,42	2,3
312		0,094	0,27	2,9	0,27	0,3
313		0,048	0,19	3,9	0,18	0,4
314		0,032	0,13	4,2	0,17	0,61
315		0,31	0,99	3,2	0,18	0,86
316		0,022	0,1	4,5	0,16	0,53
317		0,033	0,12	3,6	0,19	0,43
318		0,056	0,16	2,9	0,2	0,31
319		0,25	0,85	3,3	0,24	0,84
320		0,55	1,7	3,1	0,19	0,47
321		0,17	0,35	2	0,22	0,24
322		0,25	0,72	2,9	0,18	0,32
323		0,22	0,45	2,1	0,21	0,42
324		0,16	0,31	1,9	0,22	0,51
325		0,49	0,97	2	0,21	0,53
326		0,17	0,49	3	0,19	0,34
329		0,15	0,47	3,1	0,25	1,3
330		0,26	0,62	2,4	0,18	0,79
331		0,29	0,62	2,1	0,16	0,69
332		0,7	1,1	1,6	0,17	0,54
333		0,11	0,37	3,2	0,13	0,26
334		0,12	0,33	2,8	0,17	0,65
335		0,06	0,15	2,6	0,17	0,34
336		0,09	0,38	4,2	0,2	1,1
337		0,12	0,37	3	0,18	0,63
338		0,59	1,4	2,3	0,11	0,15
339		0,28	0,97	3,5	0,19	0,52
341		1,6	4,5	2,8	0,12	0,68

342		0,97	3,3	2,9	0,28	2,0
343		0,11	0,3	2,7	0,11	0,25
345		0,16	0,38	2,4	0,14	0,24
347		0,2	0,47	2,3	0,13	0,34
349		0,2	0,43	2,2	0,16	0,44
350		0,48	0,99	2,2	0,23	0,79
351		0,042	0,11	2,6	0,09	0,13
352		0,52	2,2	4,2	0,45	4,56
353		0,077	0,25	3,3	0,2	0,64
354		0,9	1,9	2,2	0,14	3
355		0,31	1,1	3,6	0,2	2,8
356		1,5	4,2	2,9	0,31	1,7
357		0,57	1,4	2,5	0,19	1
358		0,1	0,24	2,4	ND	ND
359		0,19	0,64	3,4	0,16	0,63
360		0,23	0,5	2,2	0,05	0,11
361		0,051	0,16	3,1	0,09	0,13
362		0,07	0,14	2	0,08	0,17
363		0,34	0,89	2,6	0,11	0,14
364		0,14	0,39	2,9	0,13	0,2
365		0,46	1,3	2,9	0,12	0,26
367		0,35	0,9	2,6	0,11	0,3
368		0,064	0,29	4,5	0,096	0,24
370		0,18	0,67	3,7		
371		0,12	0,32	2,7		

ND: не определено; WT: дикий тип.

Биологический пример. Биохимический анализ Bcl-2-D103Y.

Выбранные соединения, раскрытые в данном документе, тестировали на блокирование белка Bcl-2D103Y его лигандом в анализе, основанном на методике времяразрешённого флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса энергии.

Рекомбинантный человеческий белок Bcl-2-D103Y 0,05 нМ предварительно инкубировали с серийными разведениями соединений, описанных в данном документе (верхняя конечная концентрация составляет 1 мкМ, 4-кратное серийное разбавление, 10 баллов) при комнатной температуре в течение 0,5 ч в буфере для анализа, содержащем 20 мМ калий-фосфатного буфера, pH 7,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 0,05% Tween-20, 0,01% BSA. Затем в планшет добавляли меченый FITC пептид Bak Ac-GQVGRQLAIIGDK(FITC)INR-амид 2 нМ и криптат Gold MAb Anti-6His Tb и дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сигналы TR-FRET (337-520-490 нм) считывали на приборе BMG PHERAstar FSX. Процент ингибирования взаимодействия Bcl-2D103Y с его лигандом в присутствии возрастающих концентраций соединений рассчитывали на основании отношения флуоресценции при 490 нм к флуоресценции при 520 нм. IC_{50} для каждого соединения было получено путем подгонки данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению с помощью Dotmatics.

Таблица 4

Биохимические данные ингибирования мутанта Bcl-2 D103Y

Пример		Биохимический анализ Bcl-2 D103Y (IC50, нМ)	Bcl-2 дикого типа	Соотношение Bcl-2 D103Y/ Bcl-2 дикого типа
F91b в WO2019210828		0,17	0,014	12
3		0,11	0,019	11
5		0,32	0,037	12
6		0,18	0,013	24
6a		0,11	0,0078	13
10		0,12	0,012	10
13		0,14	0,011	13
13b		0,09	0,068	12
14		0,084	0,0065	13
16		0,63	0,26	2,5
18		0,43	0,079	5,4

19		0,2	0,086	2,3
19a		0,15	0,057	2,6
19b		16	0,16	100
20		0,25	0,053	4,6
22		0,12	0,013	9,2
22a		0,041	0,0079	5,2
23		0,26	0,13	2
24b		0,56	0,24	2,3
26		0,51	0,11	4,7
27		0,49	0,27	1,8
28		0,34	0,23	1,5
28a		0,20	0,098	2,1
29		0,57	0,29	1,9
29a		0,38	0,2	1,9
30		0,42	0,27	1,6
32		0,11	0,096	1,1
33		0,094	0,038	2,5
39		3,8	1,1	3,5
40		0,72	0,19	3,8
41		3,1	0,83	3,7
42		1,7	0,41	4,1
43		0,83	0,31	2,7
45		0,54	0,24	2,3
46		1,8	0,34	5,1
47		0,4	0,12	3,3
48		0,2	0,072	2,8
48a		0,10	0,045	2,3
49		0,57	0,2	2,8
50		1,2	0,18	6,6
51		1,5	0,42	3,5

52		0,61	0,24	2,5
52a		0,37	0,16	2,4
53		0,38	0,17	2,2
58		1,8	0,62	2,9
59		3,2	0,73	4,4
68		0,87	0,2	4,3
70		0,10	0,014	7,1
71		0,15	0,02	7,6
72		0,08	0,05	1,6
73		0,31	0,06	5,1
75		0,22	0,059	3,6
78		0,62	0,21	2,9
79		0,19	0,16	1,2
81		0,084	0,038	2,2
82		0,17	0,031	5,6
83		0,16	0,079	2
84		0,049	0,028	1,8
96		0,23	0,041	5,6
79a		0,2	0,11	1,9
107		0,31	0,11	2,8
81a		0,54	0,025	2,2
114		0,4	0,12	3,4
115		0,57	0,097	5,9
121		0,42	0,28	1,5
122		0,47	0,19	2,5
123		0,71	0,54	1,3
124		0,21	0,15	1,4
125		0,33	0,3	1,1
127		0,11	0,1	1
131		0,29	0,05	5,7

132		0,47	0,26	1,3
134		0,67	0,35	1,9
141a		0,072	0,054	1,3
144		0,47	0,26	1,8
145		0,045	0,028	1,6
147		0,086	0,054	1,6
150		0,53	0,13	4,1
155		0,14	0,12	1,2
158		0,37	0,27	1,3
162		0,61	0,38	1,6
164		0,12	0,12	1
174		0,14	0,096	1,4
176		0,061	0,035	1,7
184		0,19	0,19	1
185		0,05	0,031	1,6
190		0,34	0,23	1,5
194		0,072	0,051	1,4
197		0,089	0,076	1,2
198		0,08	0,072	1,1
203		0,083	0,052	1,6
205		0,047	0,034	1,4
207		0,22	0,20	1,1
210		0,31	0,33	0,94
215		0,062	0,057	1,1
217		0,10	0,074	1,4
218		0,11	0,10	1,0
220		0,077	0,044	1,8
225		0,10	0,092	1,1
226		0,16	0,17	1
229		0,45	0,38	1,2

231		0,45	0,27	1,7
232		0,95	0,59	1,6
233		0,83	0,43	1,9
236		0,22	0,16	1,3
239		0,12	0,076	1,5
241		0,047	0,035	1,3
242		0,033	0,03	1,1
243		0,041	0,041	1
258		1,5	0,85	1,8
260		0,27	0,24	1,1
268		0,88	0,79	1,1
273		0,82	0,70	1,2
274		0,31	0,55	0,57
275		0,21	0,27	0,76
280		0,23	0,26	0,89
281		0,51	0,43	1,2
282		0,47	0,25	1,9
285		0,49	0,26	1,9
286		0,19	0,10	1,9
288		0,43	0,52	0,84
295		0,25	0,19	1,3
296		0,14	0,13	1,1
299		0,13	0,13	1,0
302		0,069	0,071	1,0
303		0,16	0,11	1,4
304		0,22	0,13	1,8
306		0,31	0,31	1,0
307		0,18	0,17	1,1
312		0,081	0,080	1,0
317		0,057	0,033	1,7

318		0,052	0,056	0,9
319		0,42	0,25	1,7
320		0,52	0,55	0,93
321		0,14	0,17	0,79
322		0,36	0,25	1,4
323		0,19	0,22	0,87
324		0,14	0,16	0,87
326		0,25	0,17	1,5
337		0,39	0,12	3,2
338		1,0	0,59	1,7
339		0,71	0,28	2,5
343		0,09	0,11	0,8
345		0,13	0,16	0,8
347		0,28	0,2	1,4
349		0,17	0,2	0,9
350		0,65	0,48	1,4
351		0,07	0,04	1,7
353		0,12	0,07	1,5
355		1,8	0,31	5,8
357		1,0	0,57	1,8
358		0,11	0,1	1,1
359		0,44	0,19	2,4
360		0,31	0,23	1,4
361		0,079	0,048	1,6
362		0,095	0,069	1,4
363		0,36	0,40	0,9
364		0,14	0,14	1,0
365		0,51	0,46	1,1
367		0,40	0,35	1,2
371		0,31	0,12	2,6

WT: дикий типа; Bcl-2 D103Y: мутация Bcl-2 Asp103Tyr (D103Y).

Соединения, описанные в данном документе, имеют дополнительный фрагмент ароматического или углеродного цикла, присоединенный линкером (-CH_2-, -O-или углеродным циклом) к фенилпиперазиновому или фенилпиперидиновому фрагменту. Как видно из данных, представленных в табл. 3 и табл. 4, эта структура с ключевыми признаками демонстрирует сравнимую или немного лучшую ингибирующую активность для белка дикого типа Bcl-2. Неожиданно они также демонстрируют сильную активность в отношении мутантных G101V и D103Y. Как определено в табл. 3 и табл. 4, соотношение IC50 Bcl-2 G101V/Bcl-2 дикого типа, такое как примеры 16, 19, 19a, 23, 24b, 28-32, 39-59, 61, 68-73, 75-81, 83 и 84, 127, 141a, 145, 155, 232, 233, 338, намного ниже, чем в примере F132b в WO 2019210828 и ABT-199 (венетоклакс). Соотношение Bcl-2 D103Y/Bcl-2 дикого типа в табл. 4 также присутствовало в виде этих тенденций, таких как примеры 16, 19a, 22a, 23, 24b, 26-30, 32-33, 39-43, 45-49, 51-53, 58, 59, 68, 72, 75, 78-81, 83 и 84, 127, 141a, 145, 155, которые значительно ниже, чем F91b в WO 2019210828. Эти результаты указывают на тип новых потенциальных ингибиторов Bcl-2 без проблем с устойчивостью из-за мутаций, таких как G101V и D103Y. С точки зрения побочного действия на нейтропению эти соединения представляют собой возможность новой терапии в эффективной и безопасной дозе для пациентов с клиническим рецидивом мутаций после лечения венетоклаксом.

Биологический пример: исследование метаболической стабильности Метаболическую стабильность некоторых соединений оценивали с помощью системы инкубации микросом печени in vitrD Вкратце, тестируемые соединения в концентрации 1 мкМ инкубировали с 0,5 мг/мл микросом печени разных видов (человек, собака, крыса и мышь) с системой регенерации NADPH при 37°C. Образцы гасили в трех временных точках (0, 30, 60 мин) органическим растворителем, содержащим внутренние стандарты, и надосадочную жидкость анализировали на предмет потери исходного вещества с помощью ЖХ-МС/МС. Мидазолам использовали в качестве положительного контроля для проверки системы инкубации.

Для каждого соединения строили график оставшегося логарифмического процента в зависимости от времени инкубации, а наклон этой линейной регрессии (-k) преобразовывали в период полувыведения $T_{1/2}$ in vitro и внутренний клиренс CL_{int} с использованием приведенного ниже уравнения.

$$T_{1/2} = -0{,}693/k,$$

где $C_{белок}$ - концентрация микросомального белка в инкубационной системе. Были определены значения CL_{int} и $T_{1/2}$ примера F132b в WO 2019210818 и иллюстративных соединений согласно настоящему изобретению, и результаты показаны в табл. 5.

Таблица 5

Соединение		T1/2 (мин.)		CLint (мкл×мин.$^{-1}$×мг$^{-1}$)	
		Человек	мышь	Человек	мышь
Пример F132b в WO2019210828		47,5	71,3	29,2	19,4
Пример 19a		NA#	346	< 1,0#	4,0
Пример 19		1228	292	1,1	4,7
Пример 28		135	200	10,3	6,9
Пример 29		245	2358	5,6	0,6
Пример 32		533	202	2,6	6,8
Пример 33		1821	233	0,8	5,9
Пример 41		997	683	1,4	2,0
Пример 43		108	193	12,8	7,1
Пример 46		153	131	9,1	10,5
Пример 48		256	323	5,4	4,3
Пример 49		93,4	205	14,8	6,7
Пример 51		234	306	5,9	4,5
Пример 52		145	NA#	9,5	< 1,0#
Пример 67		309	272	4,5	5,1
Пример 72		491	159	2,8	8,7
Пример 79a		253	124	5,5	11,2
Пример 81a		NA#	219	< 1,0#	6,32

Пример 127		NA#	182	< 1,0#	7,63
Пример 141a		343	18108	4,0	0,07
Пример 145		970	196	1,4	7,1
Пример 147		NA#	301	< 1,0#	4,6
Пример 155		223	522	6,2	2,65
Пример 198		247	222	5,6	6,3
Пример 230		373	183	3,7	7,6
Пример 232		822	206	1,7	6,7
Пример 233		534	253	2,6	5,5
Пример 257		372	254	3,7	5,5
Пример 274		344	289	4,0	4,8
Пример 281		870	564	1,6	2,5
Пример 285		299	177	4,6	7,8
Пример 312		423	362	3,3	3,8
Пример 321		1017	628	1,4	2,2
Пример 338		659	538	2,1	2,6
Пример 361		NA#	273	< 1,0#	5,1
Пример 363		NA#	NA#	< 1,0#	< 1,0#

#: это соединение очень стабильно, и данные выходят за пределы обнаружения.
NA: нет данных.

Как показывают данные как на людях, так и на мышах, соединения по настоящему изобретению демонстрируют гораздо более длительный период полувыведения in vitro ($T_{1/2}$) и гораздо более низкий внутренний клиренс (CL_{int}) по сравнению с примером F132b в WO 2019210828. Метаболическая стабильность в микросомах печени соединений по настоящему изобретению была значительно повышена по сравнению с примером F132b в WO 2019210828.

Биологический пример: исследование фармакокинетики мышей.

Фармакокинетику соединений оценивали на самцах мышей CD-1 при внутривенном (доза 1 мг/кг) и пероральном введении (доза 10 мг/кг). Для исследования внутривенного введения испытуемые соединения растворяли в ДМСО/EtOH/кремофоре EL/D5W (2,5/10/20/67,5 по объему) и вводили в дозе 1 мг/кг через хвостовую вену. Для исследования перорального введения тестируемые соединения растворяли в PEG400/Phosal 50 PG/EtOH (30/60/10 по объему) и вводили мышам в дозе 10 мг/кг через зонд. Кровь собирали в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА-К2 через 5 (только в/в), 15 и 30 мин, а также через 1, 2, 4, 8 и 24 ч. после введения. В каждый момент времени собирали примерно 30 мкл крови. Затем кровь центрифугировали при 3000 g в течение 5 мин при 4°C с использованием центрифуги для получения плазмы крови. Образец плазмы крови переносили в пробирку и хранили в морозильной камере примерно при -20°C до определения концентрации с помощью ЖХ-МС/МС. Фармакокинетические параметры оценивали с использованием программного обеспечения WinNonlin (версия 8.1, Pharsight Corporation, Калифорния, США) некомпартментным методом. Следующие фармакокинетические параметры рассчитывали, когда это было возможно, на основе данных о концентрации в плазме крови в зависимости от времени: CL, V_d, $T_{1/2}$, AUC_{last}, AUC_{inf} для в/в введения и T_{max}, C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, $T_{1/2}$ для п/о введения. Всех животных перед экспериментом кормили свободно. Результаты представлены в табл. 6. Для целей сравнения результаты фармакокинетики некоторых соединений в предыдущем изобретении были получены с использованием тех же методов.

Таблица 6

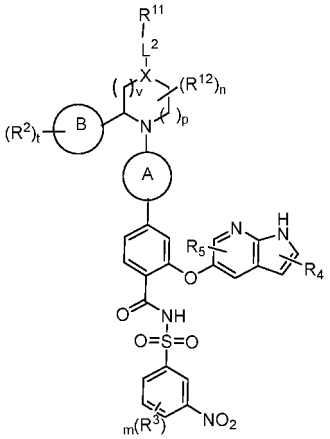
Соединение		В/в введение дозы (1 мг/кг)			П/о введение дозы (10 мг/кг)		
		CL (мл/мин./кг)	V_d (л/кг)	AUC(0-t)) (ч.·нг/мл)	$T_{1/2}$	Cmax (нг/мл)	AUC(0-t)) (ч.·нг/мл)
Пример F132b в WO2019210828		12,5	0,73	1339	3,1	160	1062
Пример 19a		1,4	0,48	12259	NA	1587	20006
Пример 32		1,5	0,48	10457	NA	1437	21215
Пример 52a		2,6	0,62	6509	2,3	2140	20721
Пример 155		2,2	1,0	7534	NA	1084	15213
Пример 232		1,2	1,2	14419	NA	1088	18272
Пример 233		1,0	0,8	17153	NA	1104	17390
Пример 338		0,4	0,37	42870	NA	699	11604

NA: нет данных.

Как показано в табл. 6, соединения по настоящему изобретению имеют значительно лучшую фармакокинетику, чем пример F132b в WO 2019210828. Данные AUC (20006 чнг/мл) и C_{max} (1587 нг/мл) для выбранных соединений в таблице по меньшей мере в 9 раз превышают данные примера F132b в WO 2019210828 в эксперименте фармакокинетики на мышах при той же дозе. Значение CL при внутривенном введении выбранных соединений также намного ниже, чем в примере F132b в WO 2019210828, что согласуется с их данными по клиренсу in vitro.

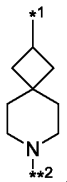
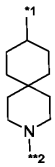
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,
где X представляет собой N или CH;
p представляет собой целое число, равное 1 или 2;
v представляет собой целое число, равное 1 или 2;
m представляет собой целое число, равное 1, 2 или 3;
n представляет собой целое число, равное 0, 1 или 2;
t представляет собой целое число, равное 1 или 2;

кольцо A представляет собой  ,  или , где **2 относится к положению, присоединенному к фенилу;

кольцо B представляет собой арил или 5- или 6-членный гетероарил;

L^2 представляет собой прямую связь, $-(CR^aR^b)_q-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-SO_2-$, -C(O)-, C(O)O-, -OC(O)-, $-NR^a-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-NR^aC(O)O-$, $-NR^aC(O)NR^b-$, $-SO_2NR^a-$, $-NR^aSO_2-$, $-NR^aS(O)_2NR^b-$, $-NR^aS(O)NR^b-$, $-C(O)NR^aSO_2-$, $-C(O)NR^aSO-$, $-C(=NR^a)NR^b-$ или циклоалкил, где q представляет собой число от 1 до 7;

R^{11} представляет собой $-C_{3-10}$циклоалкил, арил, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, 7-10-членный бициклический гетероарил, 3-6-членный моноциклический гетероциклил, или 7-14-членный бициклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{11X},

каждый R^{11X} независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$алкил, галоген-C_{1-8}алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, $-C_{3-8}$циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, $-NO_2$, $-OR^{11a}$, $-SO_2R^{11a}$, $-COR^{11a}$, $-CO_2R^{11a}$, $-CONR^{11a}R^{11b}$, $-C(=NR^{11a})NR^{11b}R^{11c}$, $-NR^{11a}R^{11b}$, $-NR^{11a}COR^{11b}$, $-NR^{11a}CONR^{11b}R^{11c}$, $-NR^{11a}CO_2R^{11b}$, $-NR^{1a}SONR^{11b}R^{11c}$, $-NR^{11a}SO_2NR^{11b}R^{11c}$, $-P(=O)R^{11a}R^{11b}$ или $-NR^{11a}SO_2R^{11b}$, где указанный C_{3-8}циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен галогеном, $-C_{1-8}$алкилом, -галоген-C_{1-8}алкилом, $-C_{1-8}$алкоксилом или -галоген-C_{1-8}алкоксилом;

каждый из R^{11a}, R^{11b} и R^{11c} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$алкил, -галоген-C_{1-8}алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, $-C_{3-8}$циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где указанный C_{3-8}циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен галогеном, $-C_{1-8}$алкилом, -галоген-C_{1-8}алкилом, $-C_{1-8}$алкоксилом или -галоген-C_{1-8}алкоксилом;

каждый R^{12} независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$алкил, галоген-C_{1-8}алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, $-C_{3-8}$циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, оксо, -CN, $-NO_2$, $-OR^{1a}$, $-SO_2R^{1a}$, $-COR^{1a}$, $-CO_2R^{1a}$, $-CONR^{1a}R^{1b}$, $-C(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}R^{1b}$, $-NR^{1a}COR^{1b}$, $-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$, $-NR^{1a}SONR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}SO_2NR^{1b}R^{1c}$ или $-NR^{1a}SO_2R^{1b}$;

каждый из R^{1a} и R^{1b} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$алкил, -галоген-C_{1-8}алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

каждый R^{1c} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$алкил, -галоген-C_{1-8}алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-8}$алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил или $-C_{3-6}$циклоалкил; где указанный $-C_{1-8}$алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил или $-C_{3-6}$циклоалкил независимо необязательно замещен галогеном, гидрокси, $-C_{1-6}$алкокси, амино, $-C_{1-8}$алкилом, $-C_{2-8}$алкенилом, $-C_{2-8}$алкинилом, C_{3-6}циклоалкилом или C_{3-6}гетероциклилом;

R^3 представляет собой $-L^1$-CyC,

где L^1 представляет собой прямую связь, $-(CR^aR^b)_{1-4}-$, $-O-(CR^aR^b)_{0-3}-$, $-NH-(CR^aR^b)_{1-3}$, $-NHC(O)NR^a-(CR^aR^b)_{1-3}$ или -NH-;

CyC представляет собой циклоалкил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R^{3a};

каждый R^{3a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, $-OR^{3b}$, $-NR^{3b}R^{3c}$, $-COR^{3b}$, $-SO_2R^{3b}$, $-C_{1-8}$алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, -циклоалкил или гетероциклил, где каждый из указанных $-C_{1-8}$алкила и гетероциклила необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{3e}, выбранными из галогена, циано, $-OR^{3f}$, $-C_{1-8}$алкила, -циклоалкила и гетероциклила;

каждый из R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой водород, $-C_{1-8}$алкил, -циклоалкил или гетероциклил, где указанный $-C_{1-8}$алкил необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{5e}, которые представляют собой $-NR^{3f}R^{3g}$, -циклоалкил или гетероциклил;

каждый из R^{3f} и R^{3g} независимо представляет собой водород или $-C_{1-8}$алкил;

или две смежных группы R^3 в фенильном кольце вместе с фенильным кольцом образуют бензокольцо, где указанное кольцо необязательно замещено гетероарилом;

каждый из R^a и R^b независимо представляют собой водород, $-C_{1-8}$алкил, $-C_{2-8}$алкенил, $-C_{2-8}$алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил; и

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, галоген, циано, $-NO_2$, $-C_{1-8}$алкил, $-C_{2-8}$алкенил или $-C_{2-8}$алкинил;

где циклоалкил относится к насыщенной моноциклической или полициклической углеводородной группе, включающей 3-12 атомов углерода;

где арил относится к фенилу, 7-12-членной бициклической кольцевой системе, где по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, или 10-15-членной трициклической кольцевой системе, где по меньше мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим;

где гетероарил относится к группе, выбранной из:

5-, 6- или 7-членного ароматического моноциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода, где остальные кольцевые атомы представляют собой углерод;

8-12-членного бициклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода, где остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в указанном ароматическом кольце; и

11-14-членного трициклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, выбранных из азота, серы и

кислорода, где остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в указанном ароматическом кольце; и

где гетероциклил относится к неароматическому 4-9-членному моноциклическому, 5-20-членному конденсированному, 5-14-членному мостиковому, или 5-20-членному спирокольцу, содержащему один или более гетероатомов, выбранных из NH, O, S, SO и SO_2 в качестве членов кольца, и остальные кольцевые атомы представляют собой углерод.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где X представляет собой N.

3. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где кольцо B представляет собой фенил, фуранил, изоксазолил, пиридинил, пиразолил или пиримидинил.

4. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_{1-6}алкил или -C_{3-4}циклоалкил, причем каждый из указанных -C_{1-6}алкила и -C_{3-4}циклоалкила независимо необязательно замещен -C_{1-3}алкилом, C_{3-6}циклоалкилом или C_{3-6}гетероциклилом.

5. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где каждый R^2 независимо представляет собой фтор, метил, изопропил, изобутил, циклопропил, циклобутил или морфолинометил.

6. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где n представляет собой O, L^2 представляет собой -$(CH_2)_q$- или -O-, и q представляет собой число 1-3, предпочтительно 1.

7. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11} представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или 3-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из кислорода и азота.

8. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11} представляет собой циклогексил, бицикло[1.1.1]пентанил, тетрагидро-2H-пиран-1-ил, тетрагидро-2H-пиран-2-ил, тетрагидро-2H-пиран-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, оксазол-2-ил, оксазол-4-илметил или оксазол-5-ил.

9. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11} представляет собой фенил или 8-10-членный бициклический арил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 заместителями R^{11X}.

10. Соединение по п.9, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11} представляет собой хроманил, бензо[b][1,4]диоксинил, 5,6,7,8-тетрагидронафталенил, октагидро-5H-2,5-метаноинденил (предпочтительно октагидро-5H-2,5-метаноинден-5-ил), 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепинил (предпочтительно 2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ил), или адамантанил (предпочтительно адамантан-1-ил), каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 R^{11X}.

11. Соединение по любому из пп.7-10, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где каждый R^{11X} независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, -C_{1-8}алкил, галоген-C_{1-8}алкил, -C_{2-8}алкенил, -C_{2-8}алкинил, C_{1-6}алкоксил, галоген-C_{1-6}алкоксил, C_{3-6}циклоалкил, гетероциклил, C_{3-6}циклоалкоксил, -NH_2, -NH(C_{1-8}алкил), -N(C_{1-8}алкил)$_2$ или гетероциклил-O-.

12. Соединение по п.9, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11} представляет собой фенил, замещенный циано, фтором, хлором, бромом, метилом, этилом, пропилом, изопропилом, бутилом, трет-бутилом, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, дифторметилом, трифторметилом, трифторметокси, циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, оксетан-3-илом, циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, циклогексокси, -NH_2 или -NH(CH_3).

13. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11} представляет собой циклогексил, 4-метоксилциклогексил, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, оксазол-4-ил, фенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 2,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 4-цианофенил, 4-метилфенил, 4-(трифторметил)фенил, 2-метоксилфенил, 3-метоксилфенил, 4-метоксилфенил, 4-этоксилфенил, 4-метоксилфенил, 4-(трифторметоксил)фенил, 2,4-диметоксилфенил, 2,3-диметоксилфенил, 3,4-диметоксилфенил, 3,5-диметоксилфенил, 3,4,5-триметоксилфенил, хроман-6-ил, хроман-4-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-5-ил, 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил, или 5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил.

14. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11} представляет собой фуранил, изоксазолил, пиридинил, пиразолил, пиримидинил, бензо[b]тиофенил или бензофуранил.

15. Соединение по п.14, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11} представляет собой фуран-2-ил, изоксазол-4-ил, пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, 1H-пиразол-4-ил, пиримидин-2-ил, бензо[b]тиофен-5-ил, бензо[b]тиофен-4-ил, бензофуран-5-ил или бензофуран-4-ил.

16. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11}-

L^2- представляет собой фуран-2-илметил, изоксазол-4-илметил, (пиридин-3-ил)метил, (6-метоксипиридин-3-ил)метил, (5-метоксипиридин-2-ил)метил, (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил, (3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил, (1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)метил, (5-метоксипиримидин-2-ил)метил, бензо[b]тиофен-5-илметил, бензо[b]тиофен-4-илметил, бензофуран-5-илметил или бензофуран-4-илметил.

17. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11}-L^2- представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил, 3-фенилциклобут-1-ил, 3-фенилциклопент-1-ил, 4-фенилциклогекс-1-ил или 3-(4-метоксилфенил)циклопент-1-ил.

18. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{11}-L^2- представляет собой -3-6-членный моноциклический гетероциклил, выбранный из оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидро-2H-пиранила, предпочтительно оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила и тетрагидро-2H-пиран-4-ила.

19. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где L^2 представляет собой $-SO_2-$ или -CO- и R^{11} представляет собой фенил, необязательно замещенный C_{1-3}алкоксилом.

20. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где m представляет собой 1, R^3 представляет собой $-L^1$-CyC и L^1 представляет собой прямую связь, $-(CH_2)_{0-2}-$, $-N(CH_2)_{0-2}$ или $-O(CH_2)_{0-2}$.

21. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC представляет собой циклоалкил, выбранный из моноциклического C_{3-8}циклоалкила и мостикового циклоалкила ( ), каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{3a}.

22. Соединение по п.21, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями R^{3a}.

23. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC представляет собой:

a) моноциклический 4-9-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом азота, или кислорода, или серы в качестве члена кольца, или моноциклический 4-9-членный гетероциклил, содержащий два гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, в качестве членов кольца;

b) 5-10-членный спирогетероциклил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца; или

c) 5-10-членный мостиковый гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, серы и кислорода в качестве членов кольца;

каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями R^{3a}.

24. Соединение по п.23, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC представляет собой моноциклический 4-6-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом азота, кислорода, или серы в качестве члена кольца.

25. Соединение по п.24, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила и пиперидинила.

26. Соединение по п.25, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC выбран из оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, тетрагидрофуран-4-ила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидропиран-2-ила, тетрагидропиран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, азетидин-3-ила, азетидин-2-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперидин-2-ила и пиперидин-3-ила.

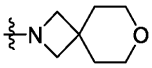
27. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC представляет собой моноциклический 6-членный гетероциклил, содержащий в качестве членов кольца два гетероатома, выбранных из кислорода и азота.

28. Соединение по п.27, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC представляет собой диоксанил, морфолино, морфолинил или пиперазинил.

29. Соединение по п.27, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC представляет собой 1,3-диоксан-2-ил, 1,3-диоксан-4-ил, 1,4-диоксан-2-ил, морфолин-1-ил, морфолин-2-ил или морфолин-3-ил.

30. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC представляет собой 4-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моно-спирогетероциклил, содержащий один или два гетероатома азота или кислорода в качестве членов кольца.

31. Соединение по п.23, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где CyC

представляет собой  (7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил) или (2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил).

32. Соединение по п.31, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} независимо представляет собой галоген, циано, оксо, $-OR^{3b}$, $-NR^{3b}R^{3c}$, $-C(=O)R^{3b}$, $-SO_2R^{3b}$, $-C_{1-6}$алкил, моноциклический C_{3-6}циклоалкил или моноциклическую 4-9-членную гетероциклильную группу, содержащую один или два гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, в качестве членов кольца, где каждая из указанной $-C_{1-6}$алкильной и моноциклической 4-9-членной гетероциклильной группы необязательно замещена одним или двумя заместителями R^{3e}.

33. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} представляет собой C_{3-6}циклоалкил; более предпочтительно циклопропил.

34. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} представляет собой 4-6-членный гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, в качестве членов кольца.

35. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил или морфолинил.

36. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} представляет собой оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил или морфин-4-ил.

37. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3e} представляет собой моноциклический 4-9-членный гетероциклил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, в качестве членов кольца.

38. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3e} представляет собой тетрагидропиран-4-ил.

39. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, R^{3b} представляет собой водород и R^{3c} представляет собой гетероциклил.

40. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, R^{3b} представляет собой водород и R^{3c} представляет собой тетрагидропиран-4-ил.

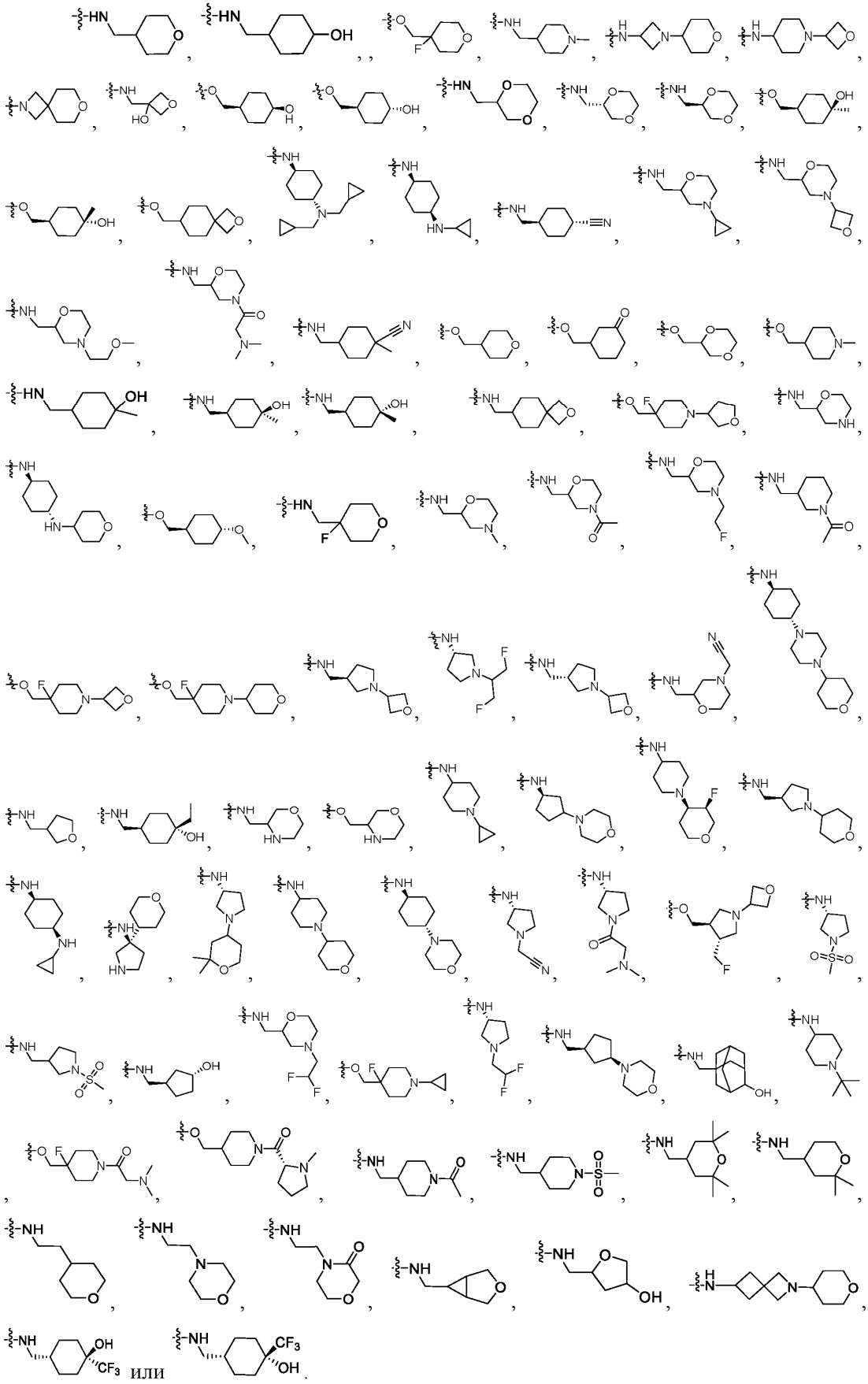
41. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, и каждый из R^{3b} и R^{3c} независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$алкил, замещенный циклоалкилом, предпочтительно $-C_{1-6}$алкил, замещенный моноциклическим C_{3-6}циклоалкилом.

42. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} представляет собой $-OR^{3b}$ или $-SO_2R^{3b}$, и R^{3b} представляет собой водород или C_{1-8}алкил, предпочтительно метил.

43. Соединение по п.32, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^{3a} представляет собой $-COR^{3b}$, R^{3b} представляет собой водород или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный $-NR^{3f}R^{3g}$, и каждый из R^{3f} и R^{3g} независимо представляет собой водород или C_{1-6}алкил, предпочтительно метил.

44. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где две смежных группы R^3 на фенильном кольце вместе с фенильным кольцом образуют индазолил, который замещен тетрагидропиранилом.

45. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где m представляет собой 1 и R^3 представляет собой:

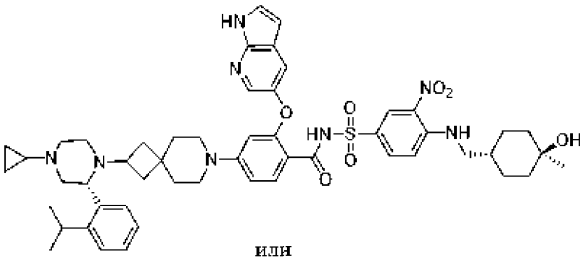


или

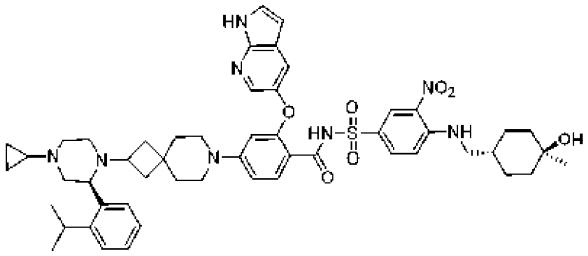
46. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^4 представляет собой галоген, выбранный из фтора, хлора и брома, предпочтительно фтора.

47. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где R^4 находится в положении 3 пирроло[2,3-b]пиридин-5-ильного кольца.

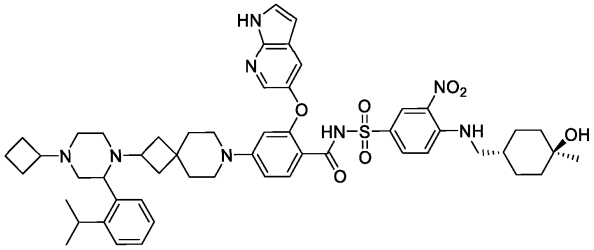
48. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где соединение выбрано из:



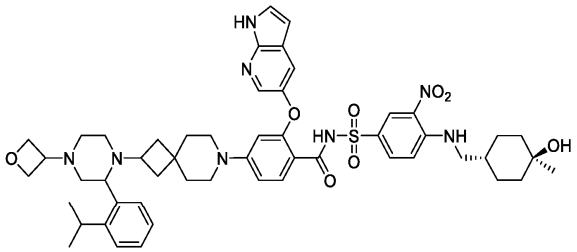
или



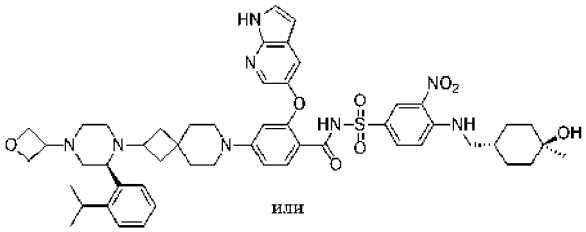
(Пример 4);



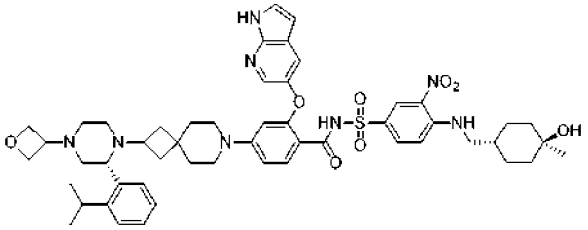
(Пример 5);



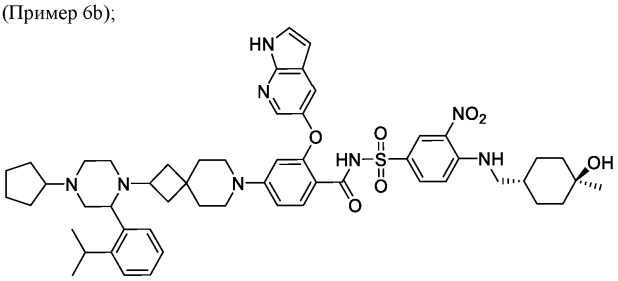
(Пример 6);



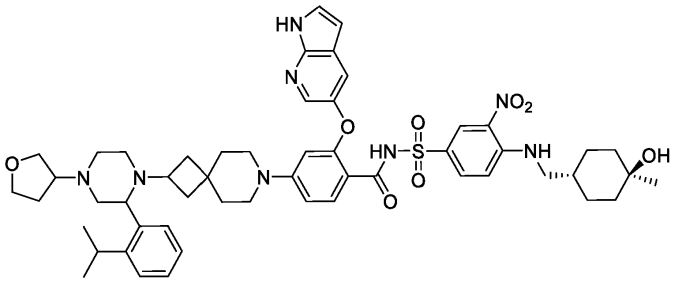
или



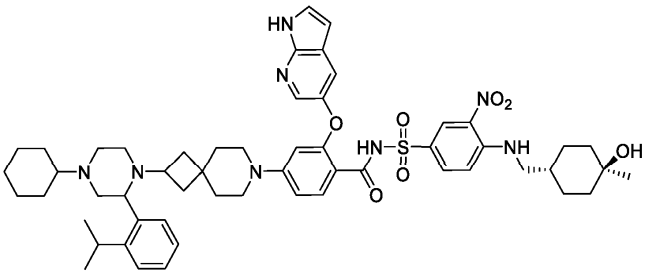
(Пример 6a) и (Пример 6b);



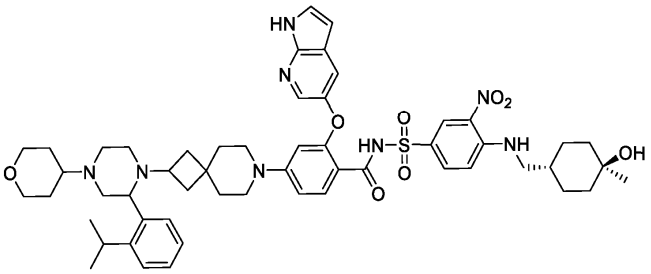
(Пример 7);



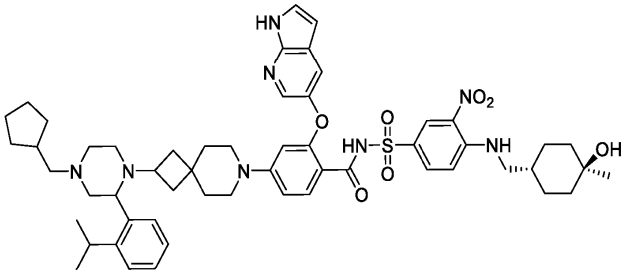
(Пример 8);



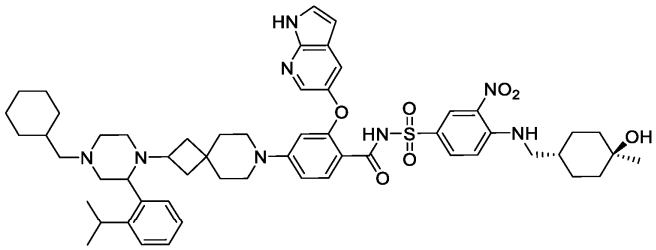
(Пример 9);



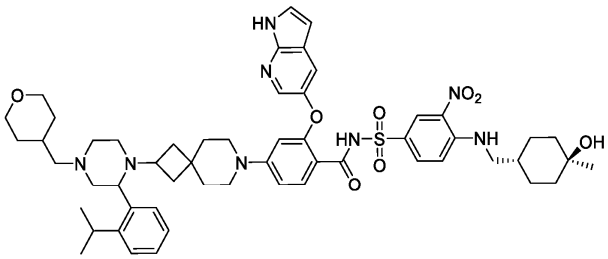
(Пример 10);



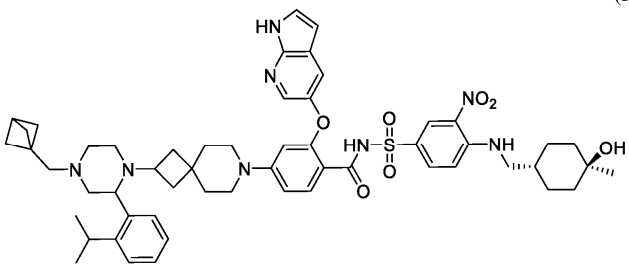
(Пример 15);



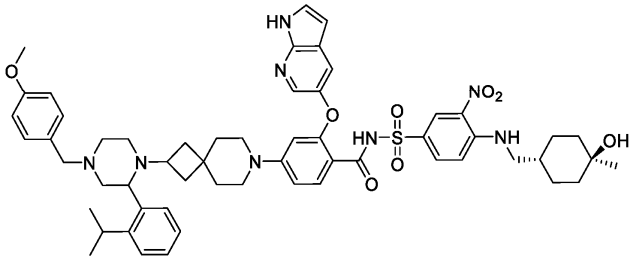
(Пример 16);



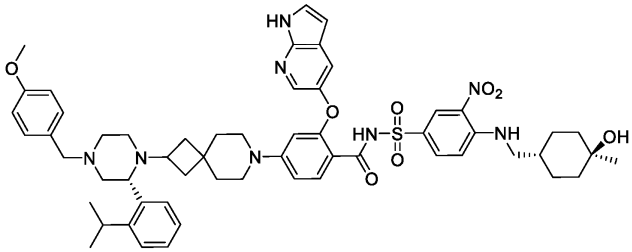
(Пример 17);



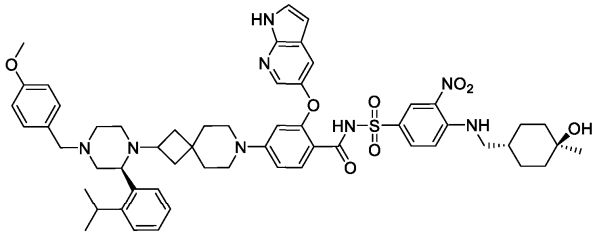
(Пример 18);



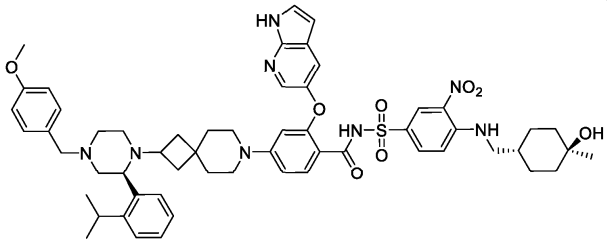
(Пример 19);



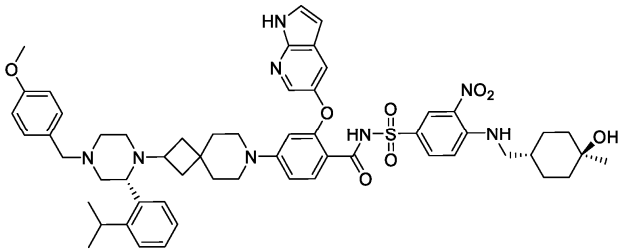
или



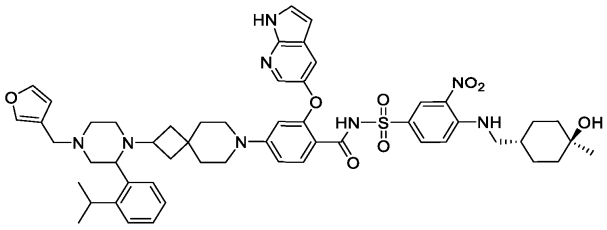
(Пример 19a);



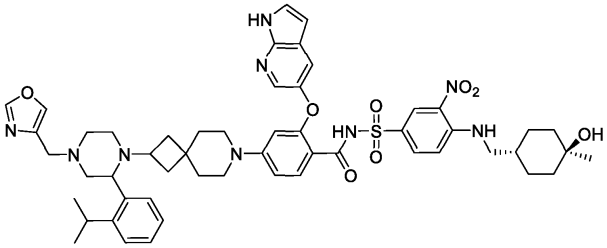
или



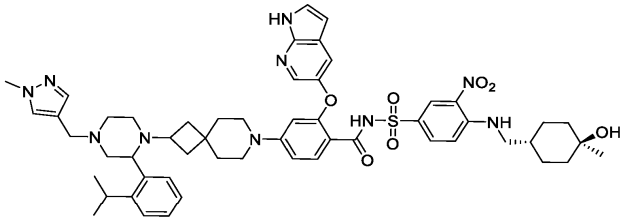
(Пример 19b);



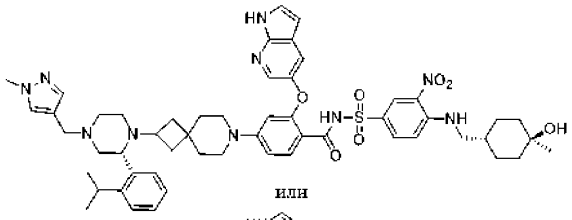
(Пример 20);



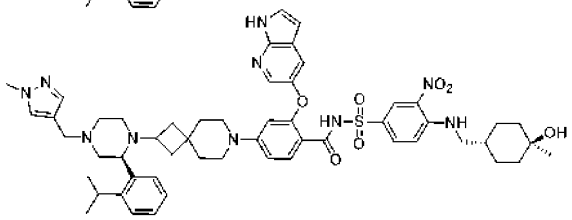
(Пример 21);



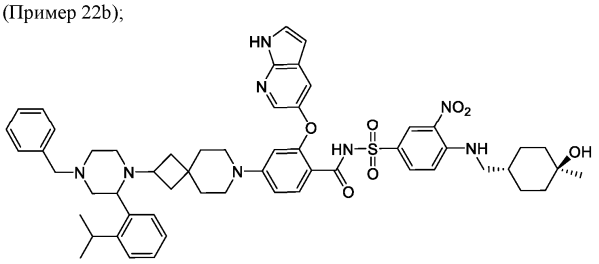
(Пример 22);



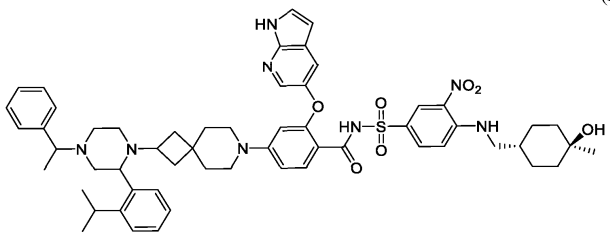
или



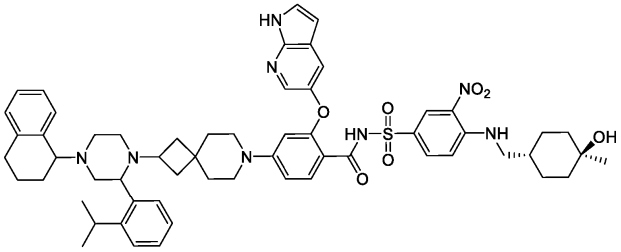
(Пример 22a) и (Пример 22b);



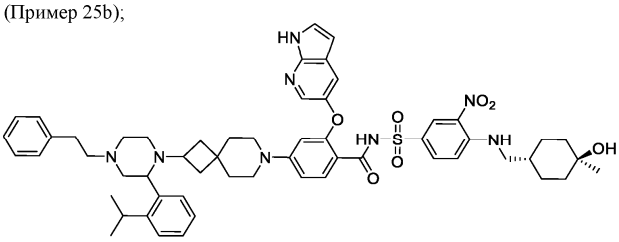
(Пример 23);



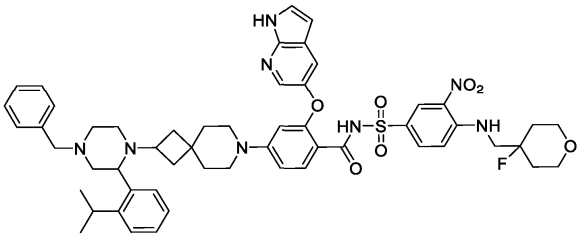
(Пример 24a) и (Пример 24b);



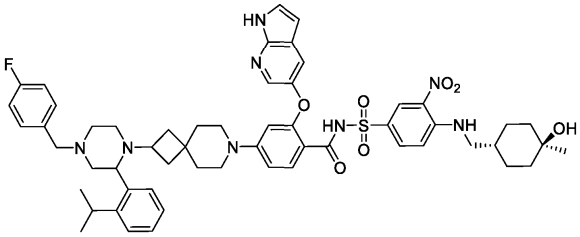
(Пример 25a) и (Пример 25b);



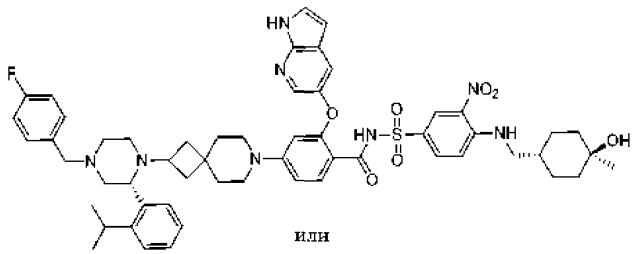
(Пример 26);



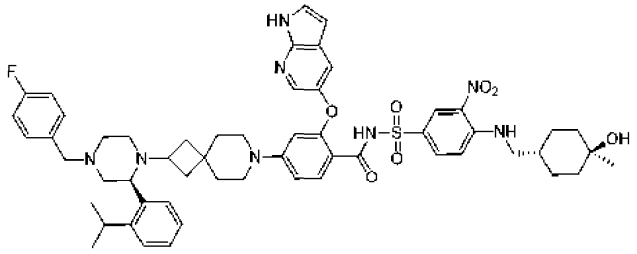
(Пример 27);



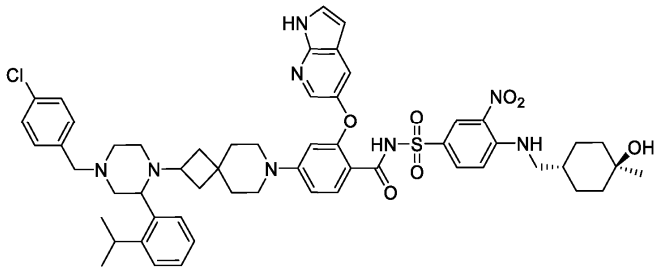
(Пример 28);



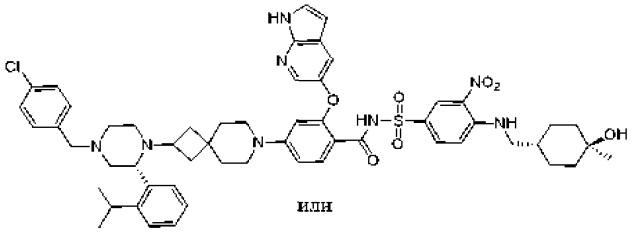
или



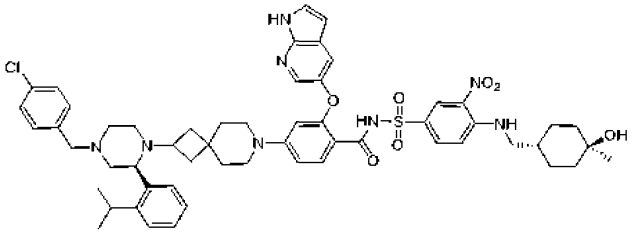
(Пример 28a);



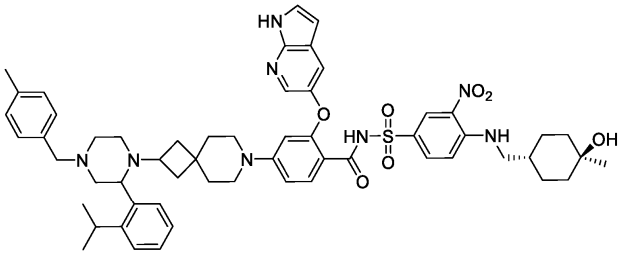
(Пример 29);



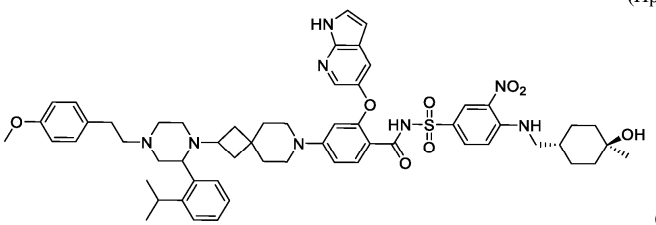
или



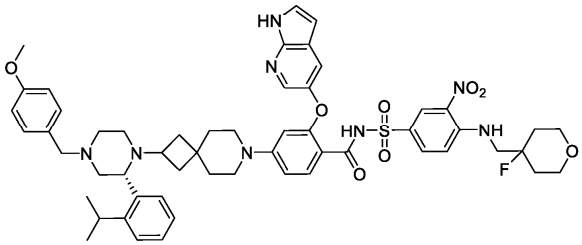
(Пример 29a);



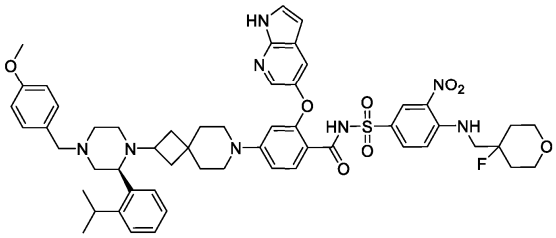
(Пример 30);



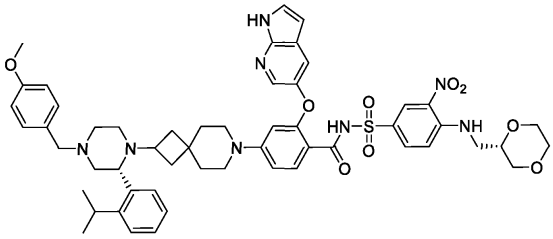
(Пример 31);



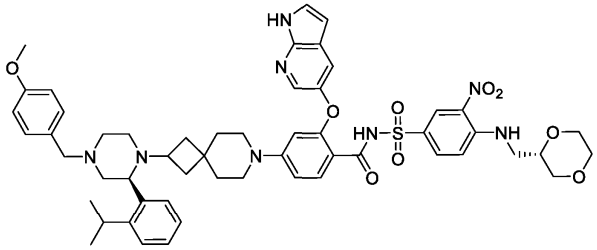
или



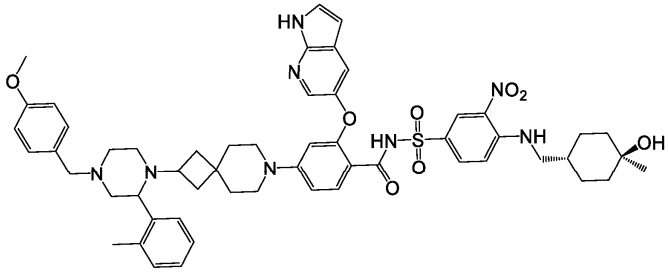
(Пример 32);



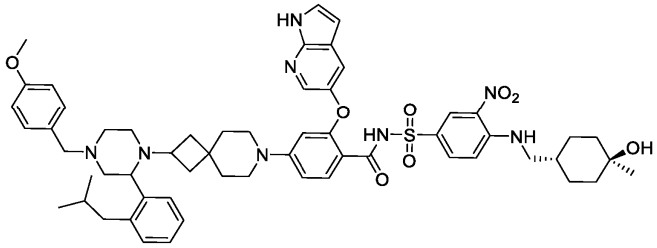
или



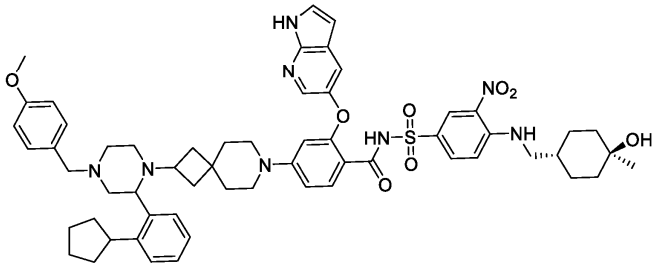
(Пример 33);



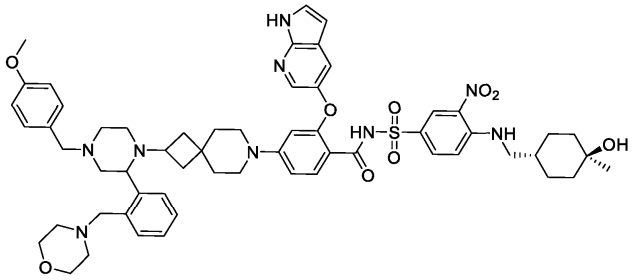
(Пример 34);



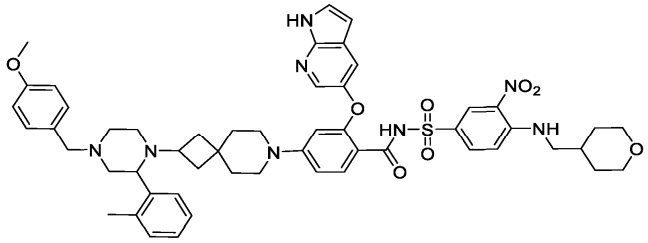
(Пример 35);



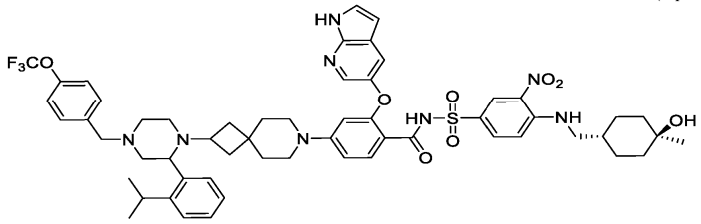
(Пример 36);



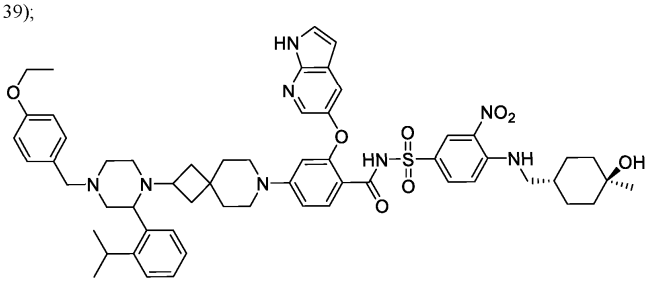
(Пример 37);



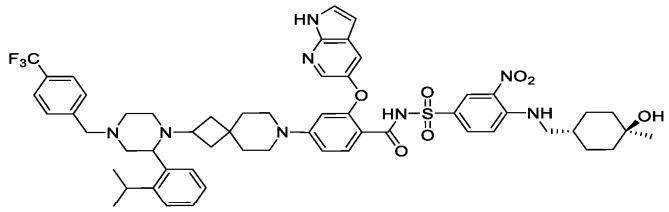
(Пример 38);



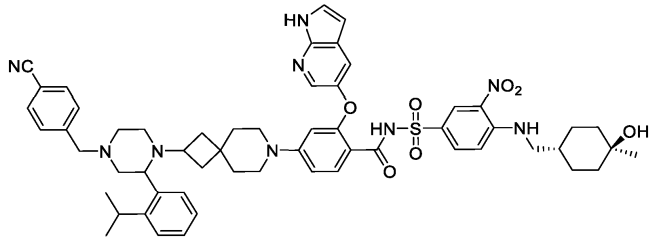
(Пример 39);



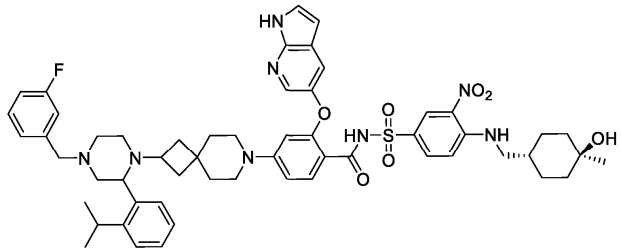
(Пример 40);



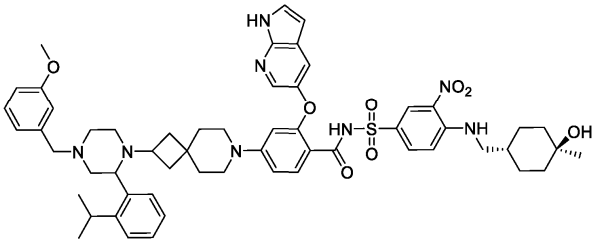
(Пример 41);



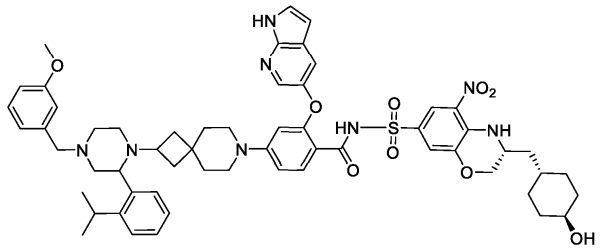
(Пример 42);



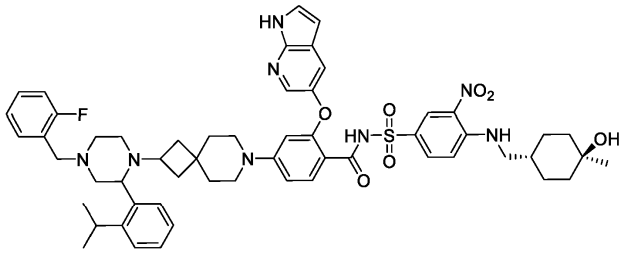
(Пример 43);



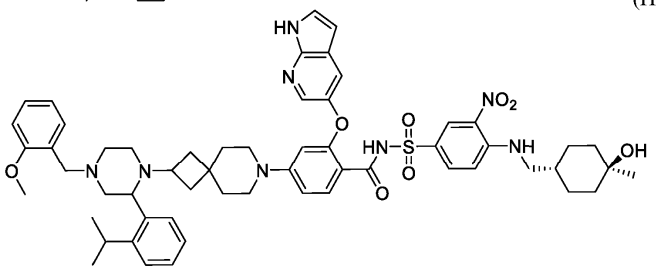
(Пример 44);



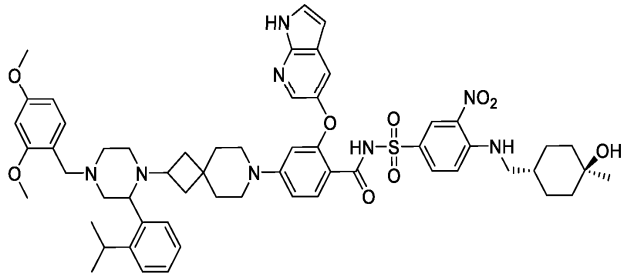
(Пример 45);



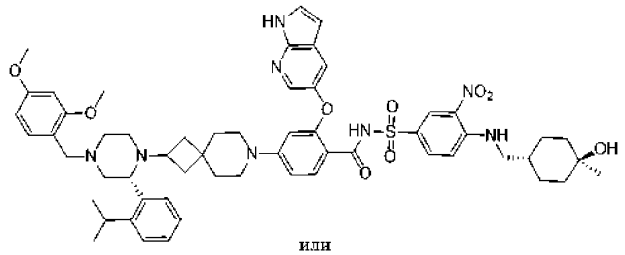
(Пример 46);



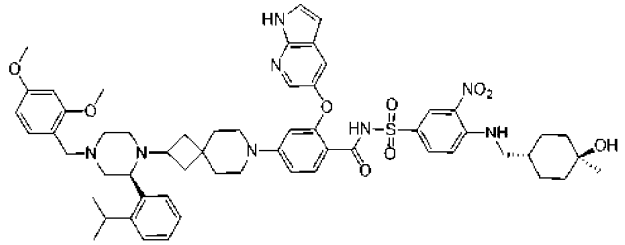
(Пример 47);



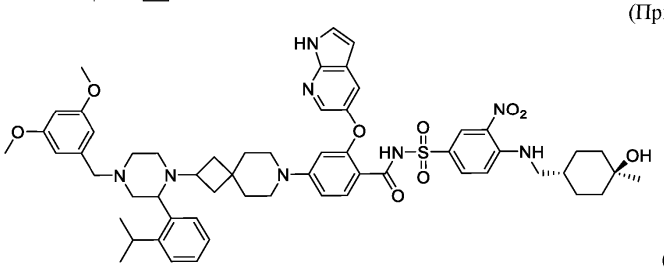
(Пример 48);



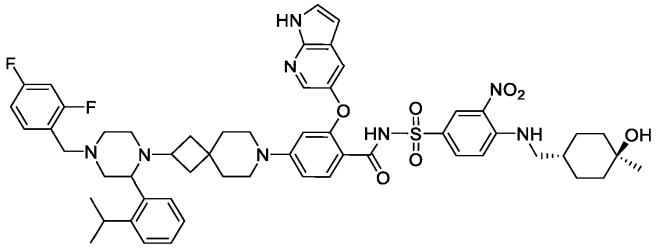
или



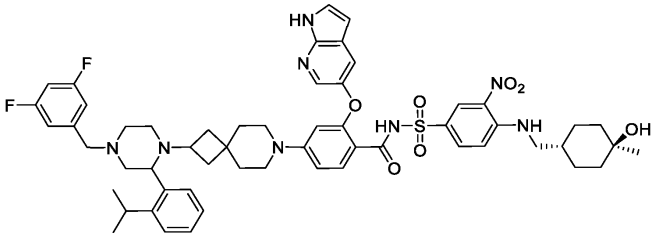
(Пример 48a);



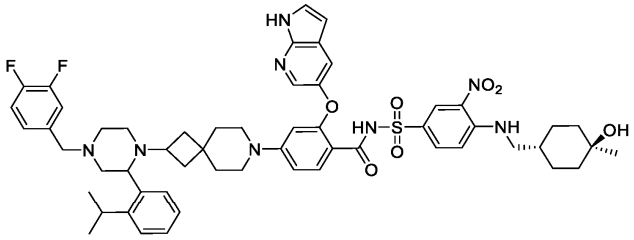
(Пример 49);



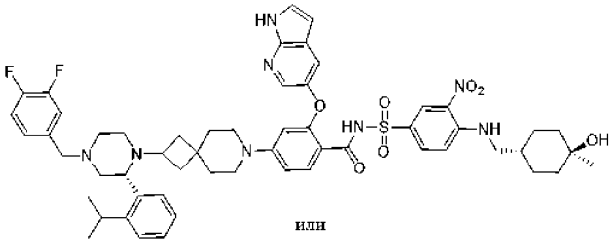
(Пример 50);



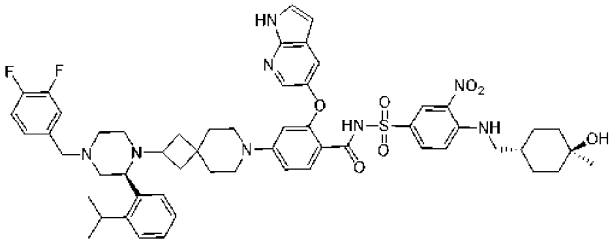
(Пример 51);



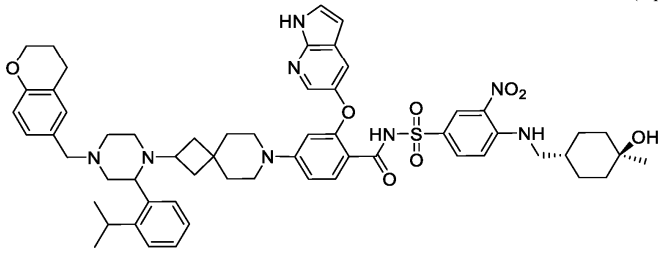
(Пример 52);



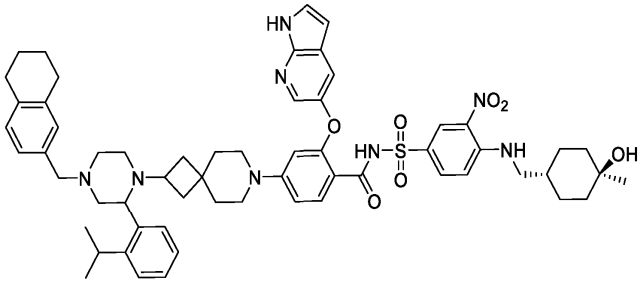
или



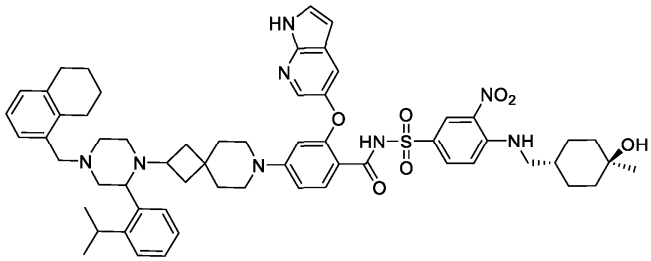
(Пример 52a);



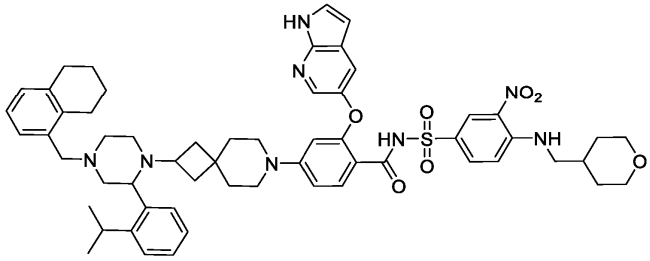
(Пример 53);



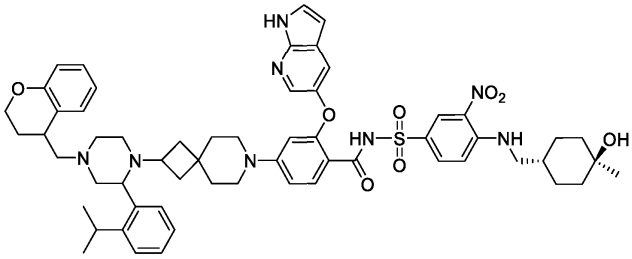
(Пример 54);



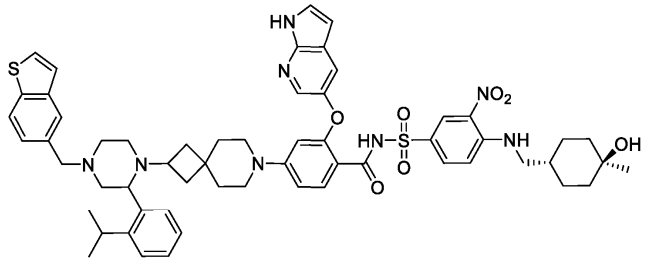
(Пример 55);



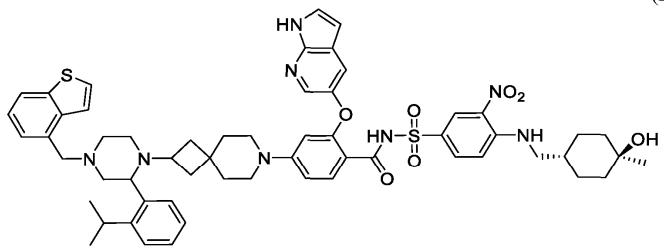
(Пример 56);



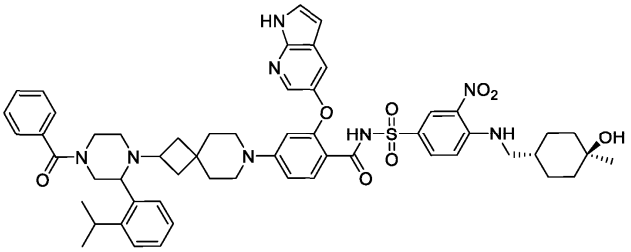
(Пример 57);



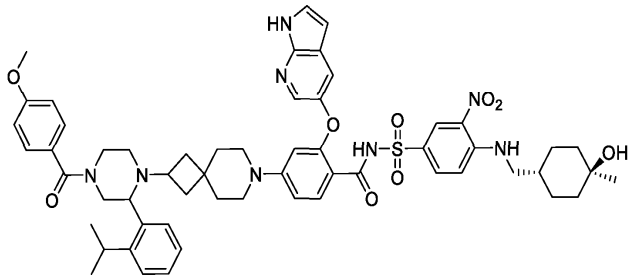
(Пример 58);



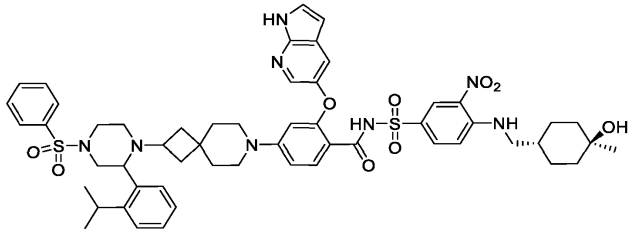
(Пример 59);



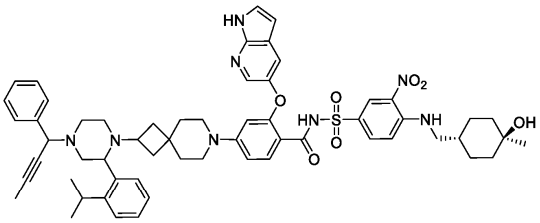
(Пример 60);



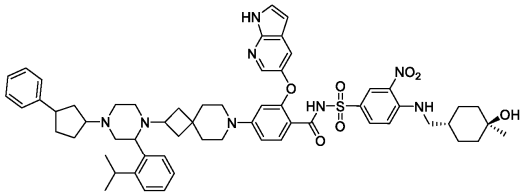
(Пример 61);



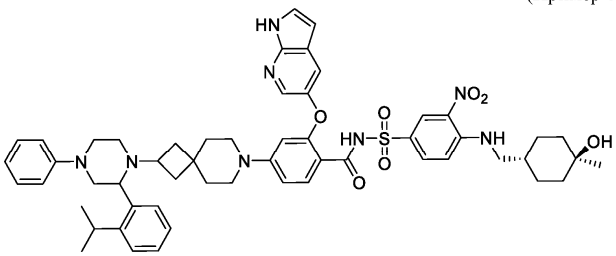
(Пример 62);



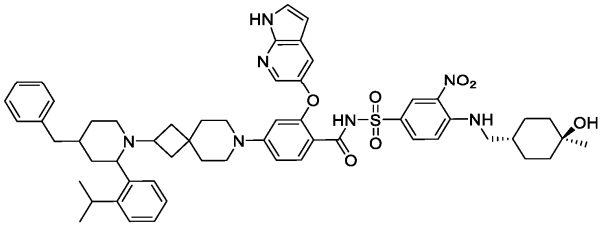
(Пример 63);



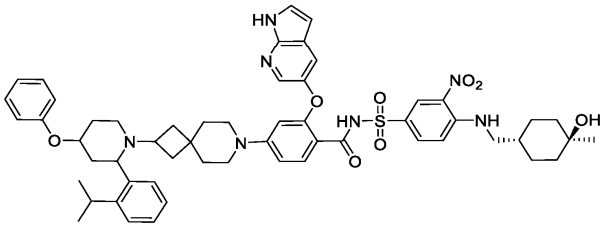
(Пример 64a) и (Пример 64b);



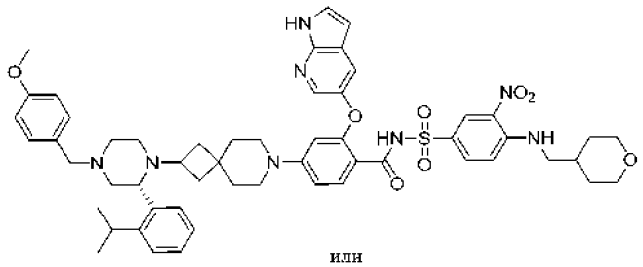
(Пример 65);



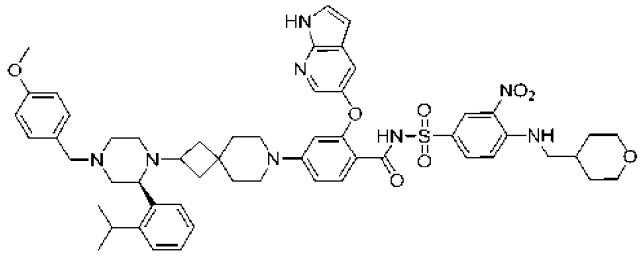
(Пример 67);



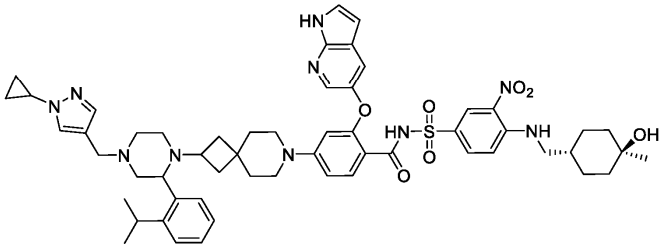
(Пример 68);



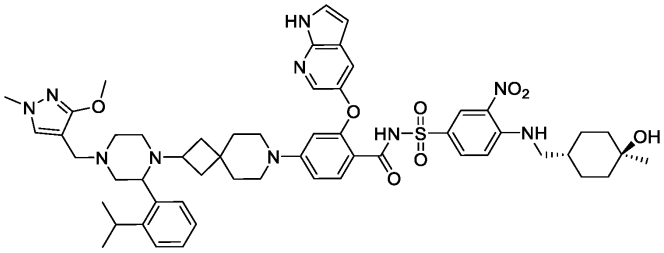
или



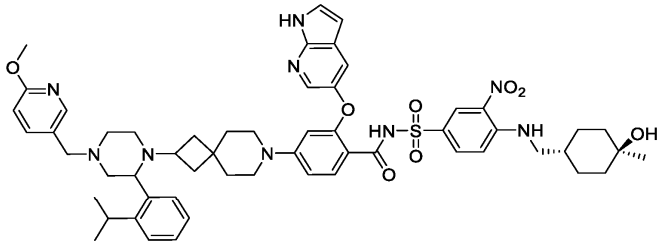
(Пример 69);



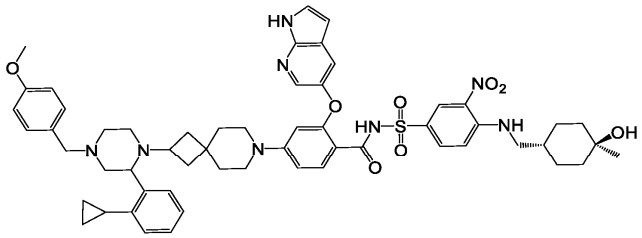
(Пример 70);



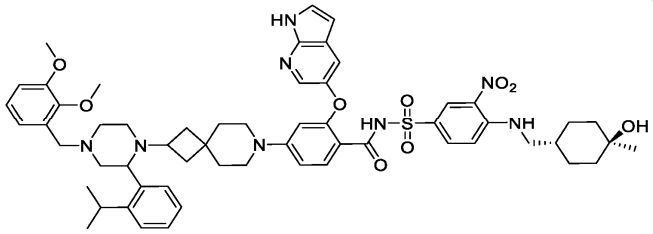
(Пример 71);



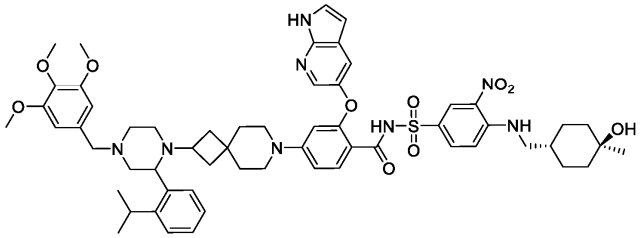
(Пример 72);



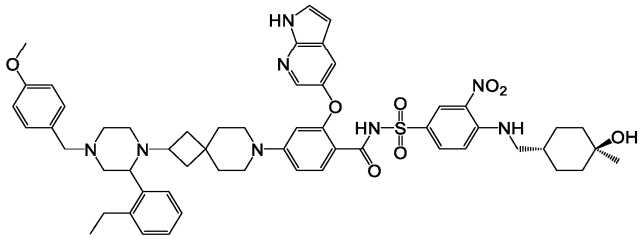
(Пример 73);



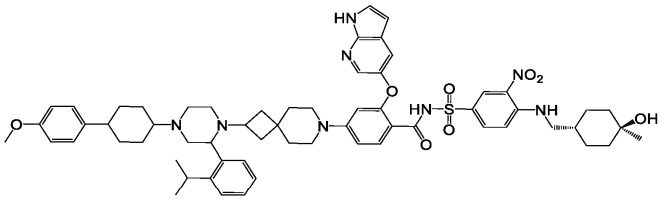
(Пример 74);



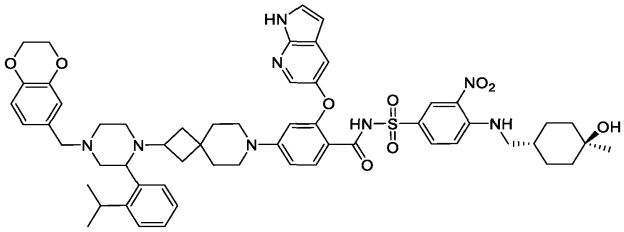
(Пример 75);



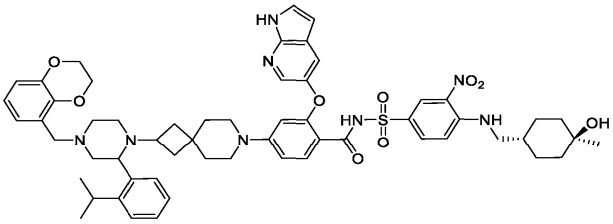
(Пример 76);



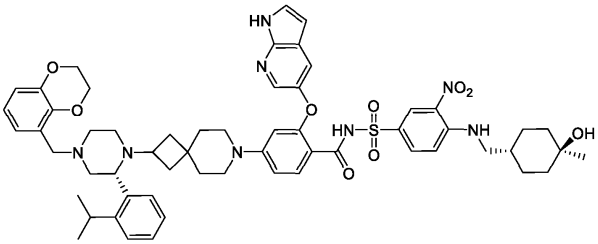
(Пример 77);



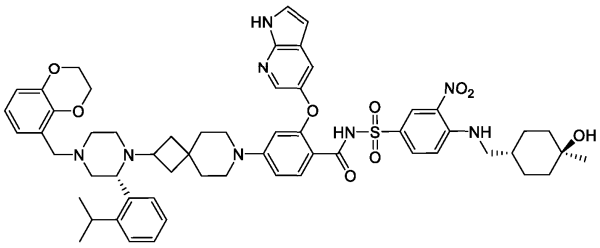
(Пример 78);



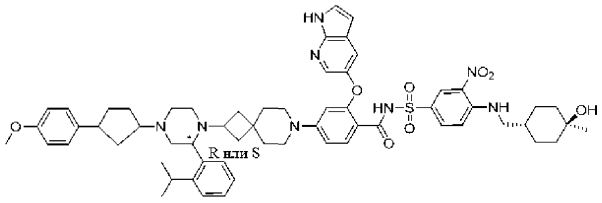
(Пример 79);



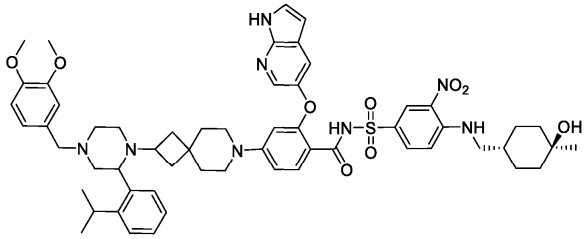
(Пример 79a);



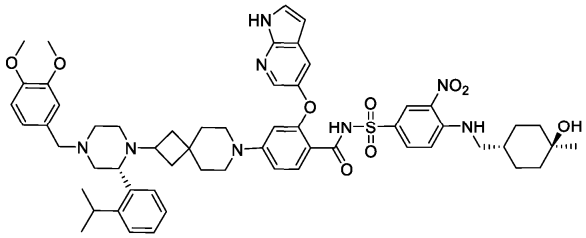
(Пример 79b);



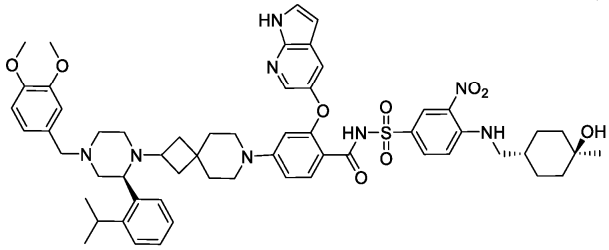
(Пример 80a) и (Пример 80b);



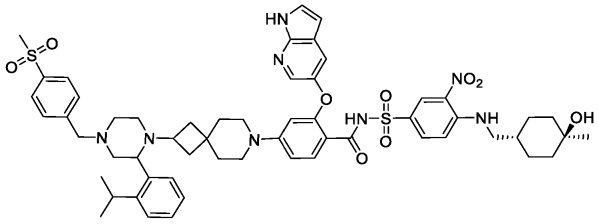
(Пример 81);



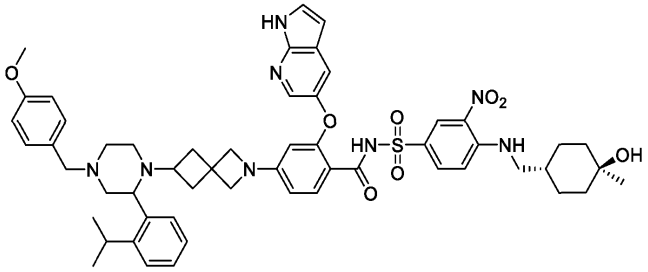
(Пример 81a);



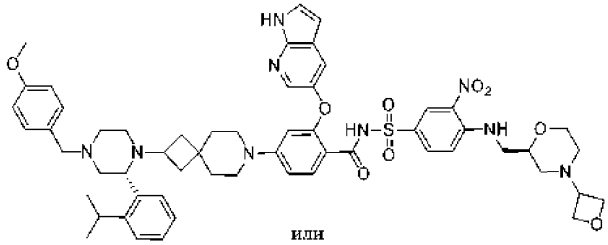
(Пример 81b);



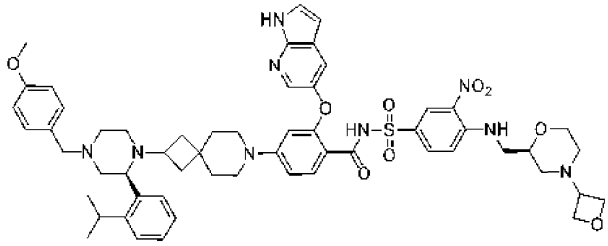
(Пример 82);



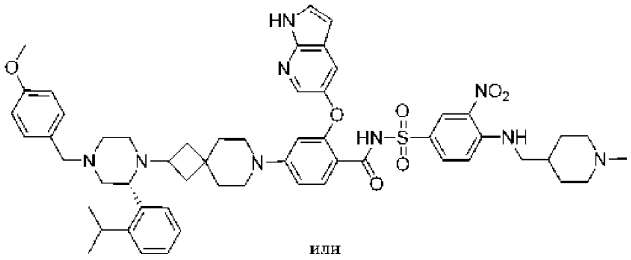
(Пример 83);



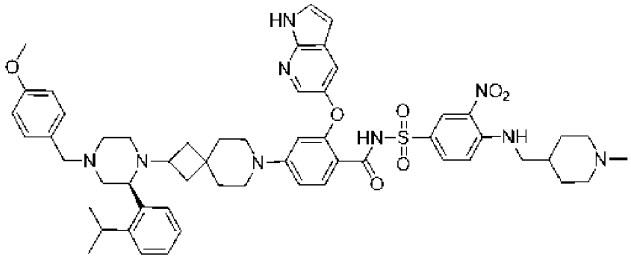
или



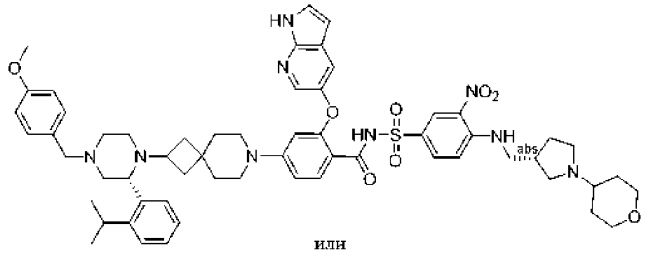
(Пример 84);



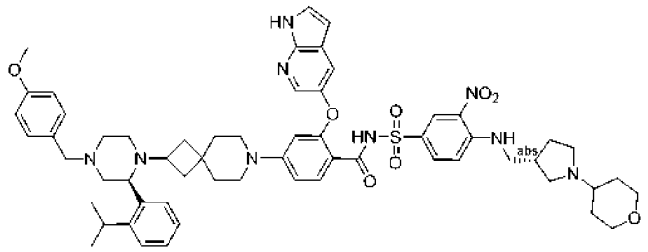
или



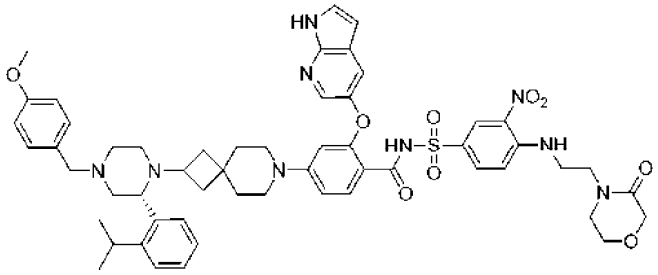
(Пример 85);



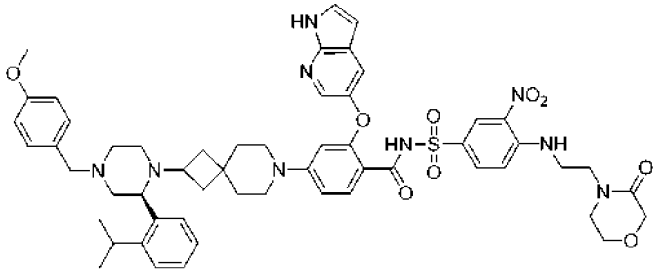
или



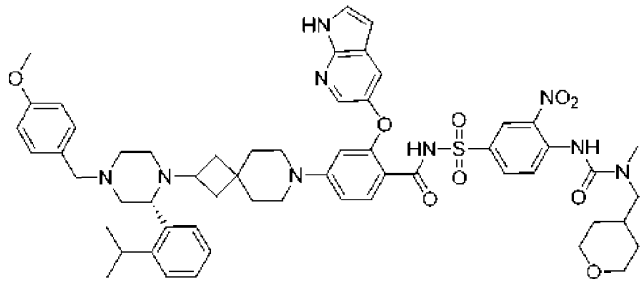
(Пример 86);



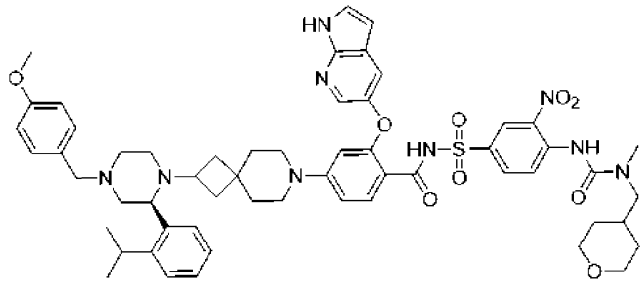
или



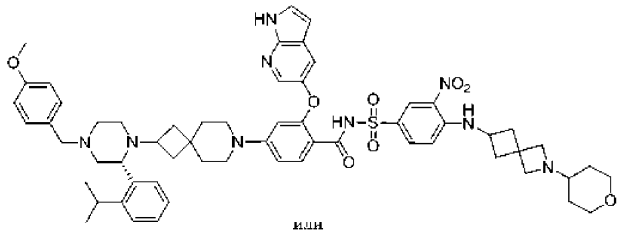
(Пример 87);



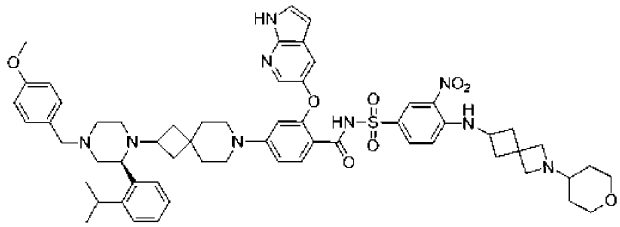
или



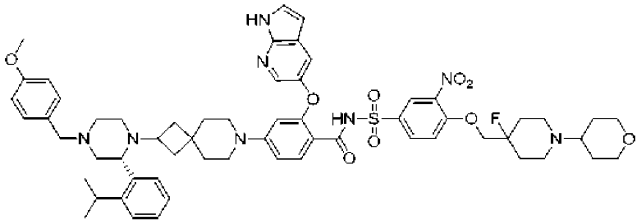
(Пример 88);



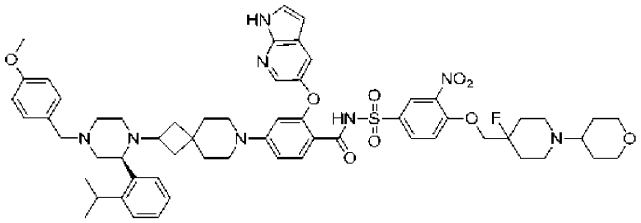
или



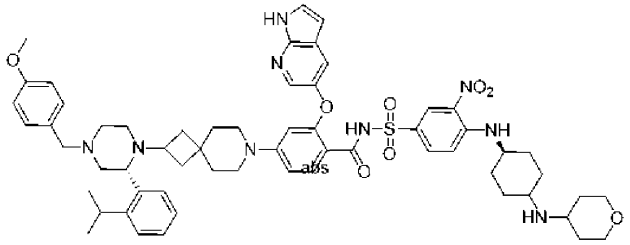
(Пример 89);



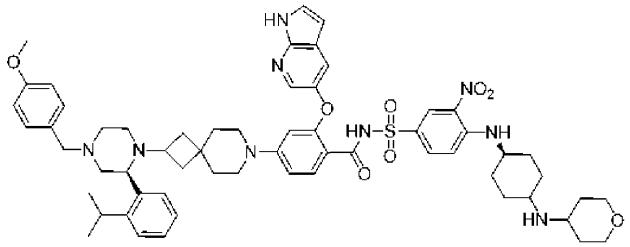
или



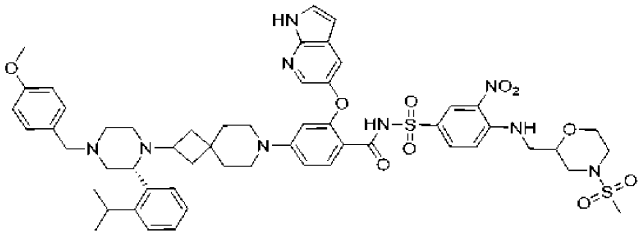
(Пример 90);



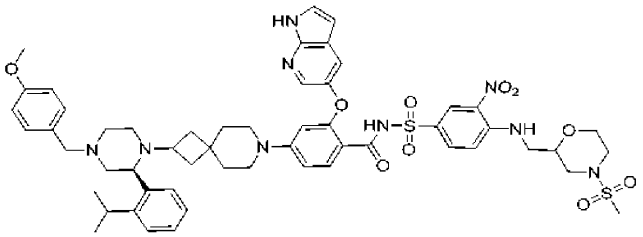
или



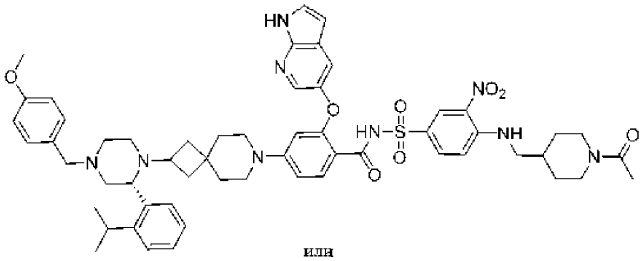
(Пример 91);



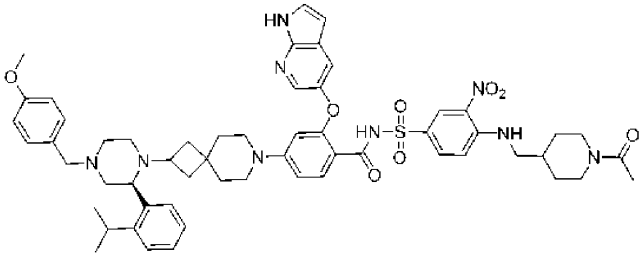
или



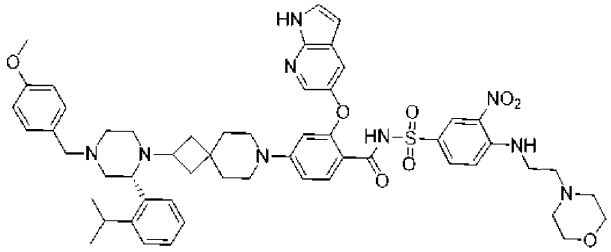
(Пример 92);



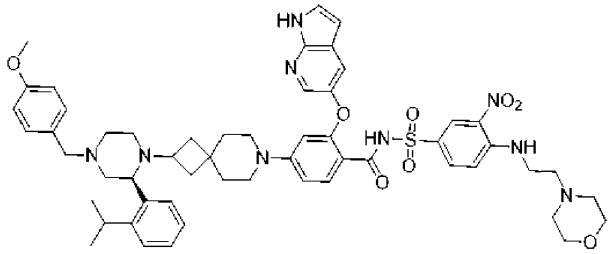
или



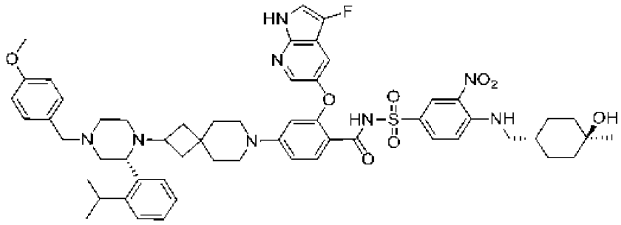
(Пример 93);



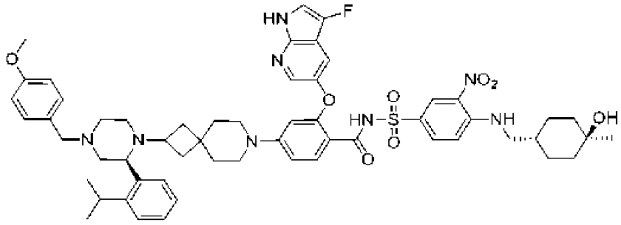
или



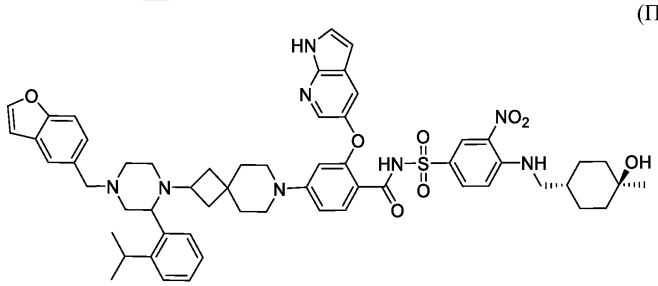
(Пример 94);



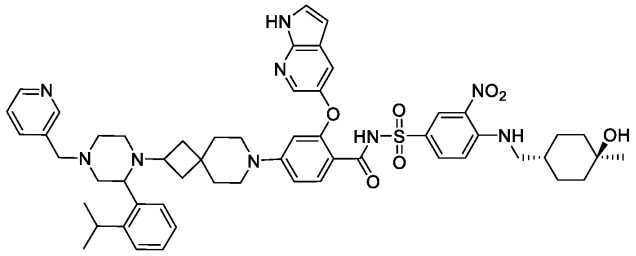
или



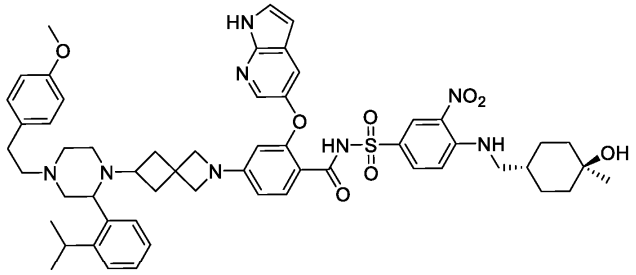
(Пример 95);



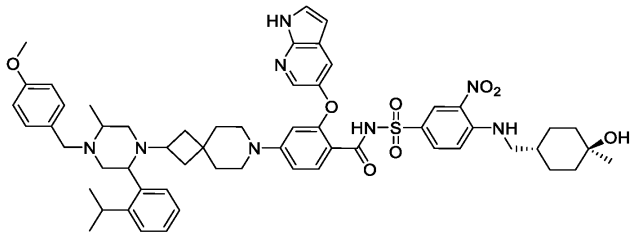
(Пример 96);



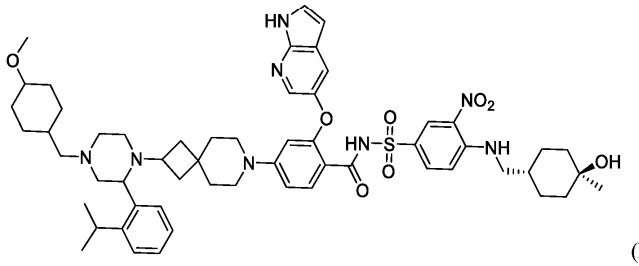
(Пример 97);



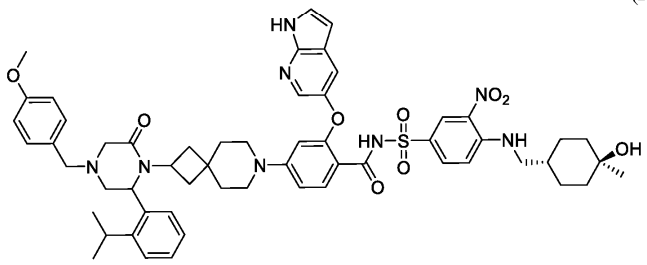
(Пример 98);



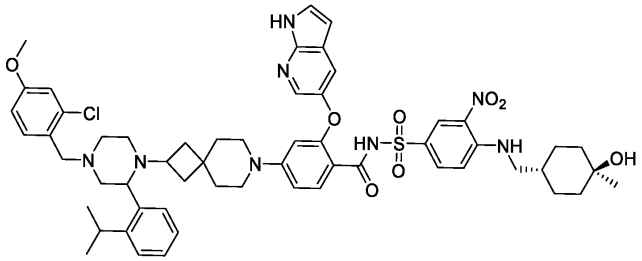
(Пример 99);



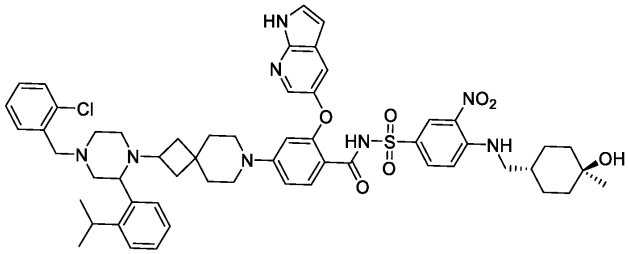
(Пример 100);



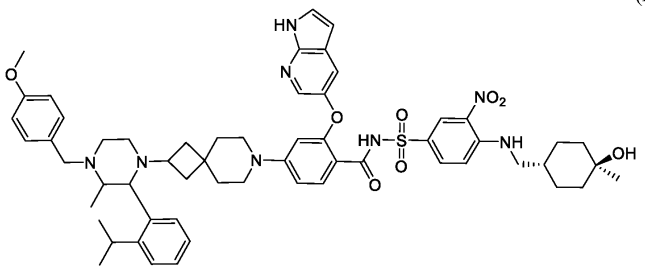
(Пример 101);



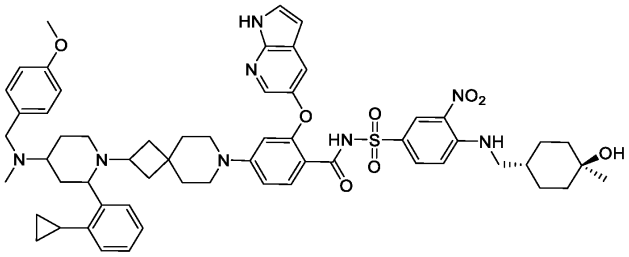
(Пример 102);



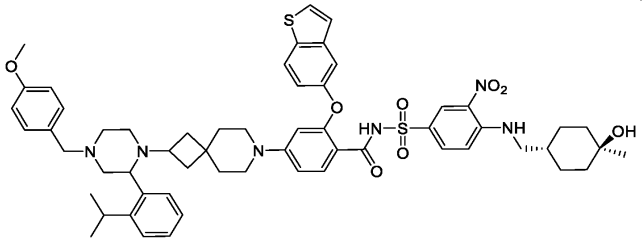
(Пример 103);



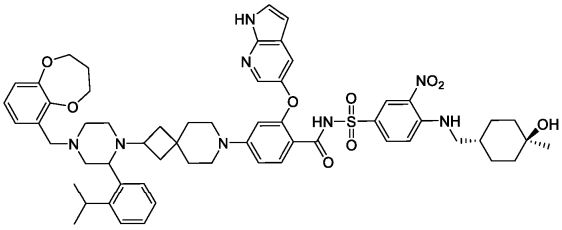
(Пример 104);



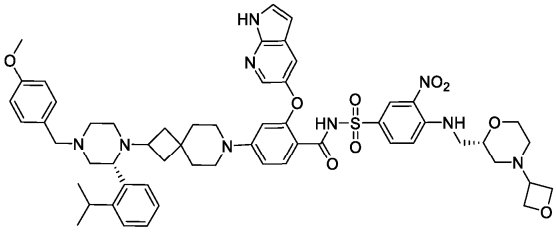
(Пример 105);



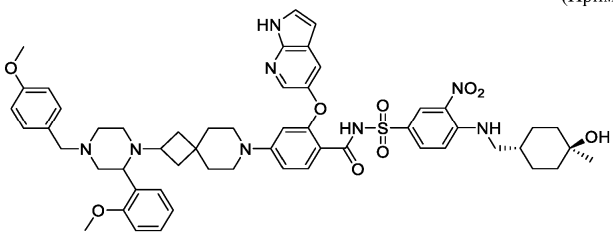
(Пример 106);



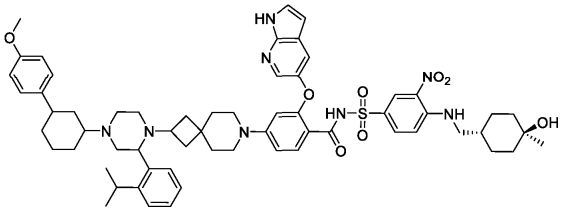
(Пример 107);



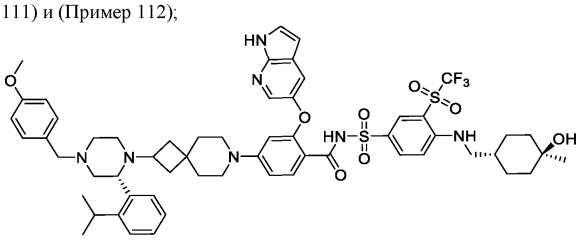
(Пример 108);



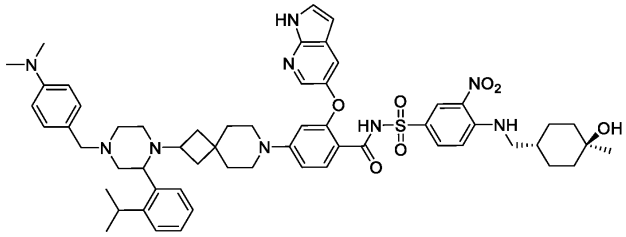
(Пример 109);



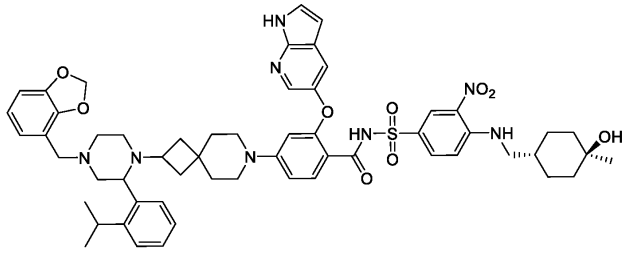
(Пример 110), (Пример 111) и (Пример 112);



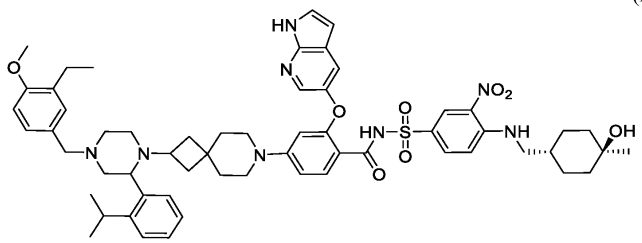
(Пример 113);



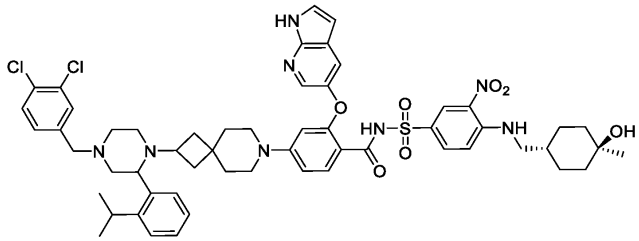
(Пример 114);



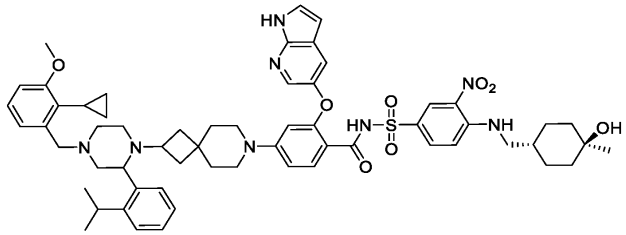
(Пример 115);



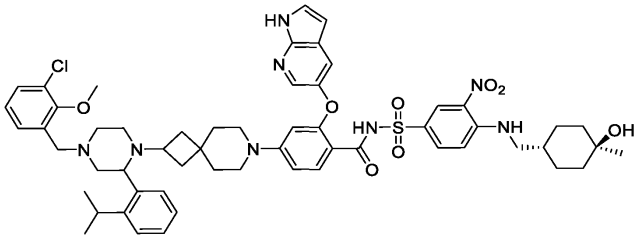
(Пример 116);



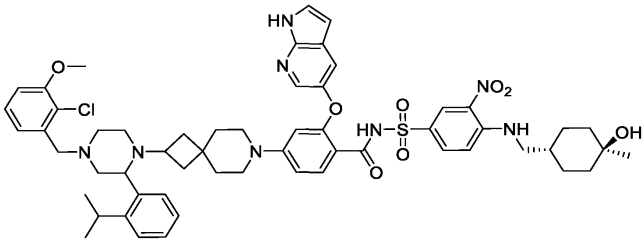
(Пример 117);



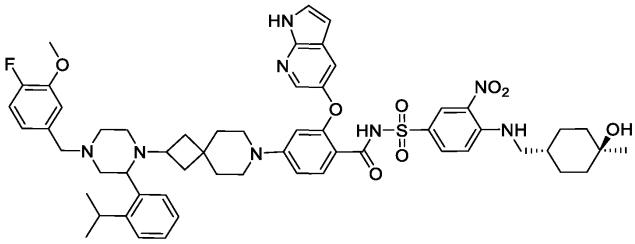
(Пример 118);



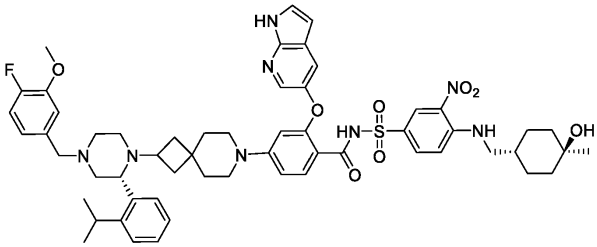
(Пример 119);



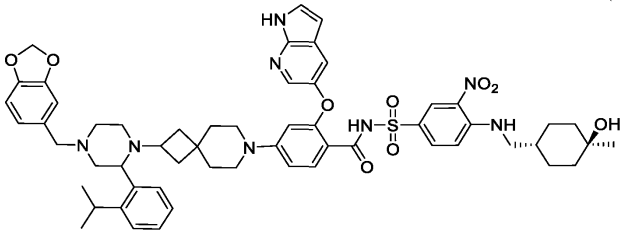
(Пример 120);



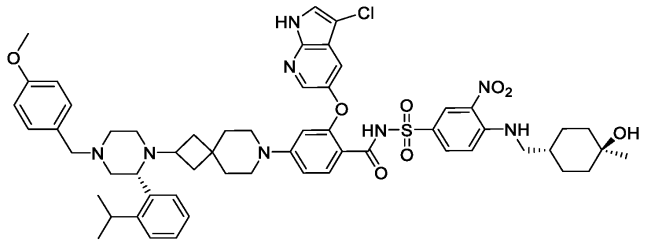
(Пример 121);



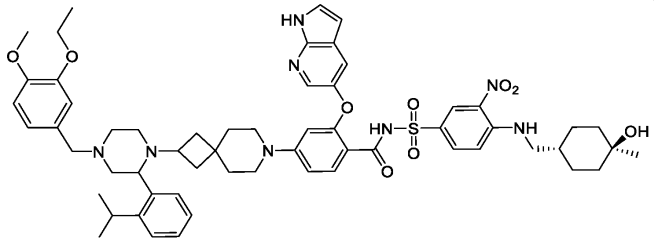
(Пример 121a);



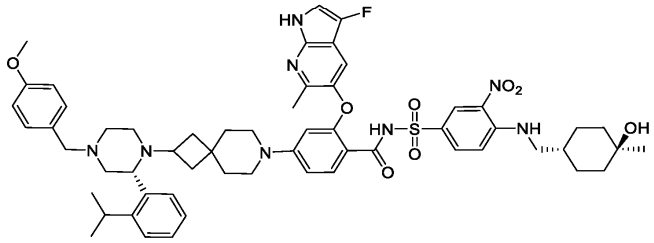
(Пример 122);



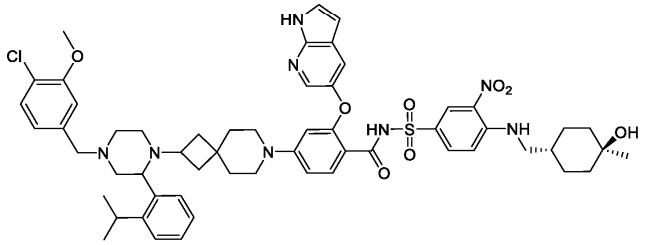
(Пример 123);



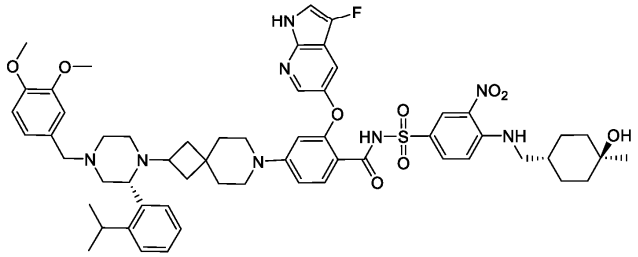
(Пример 124);



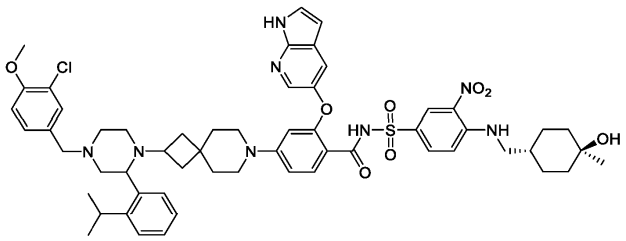
(Пример 125);



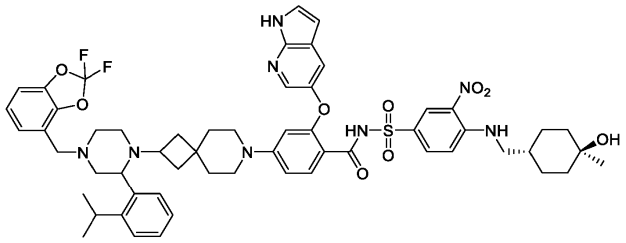
(Пример 126);



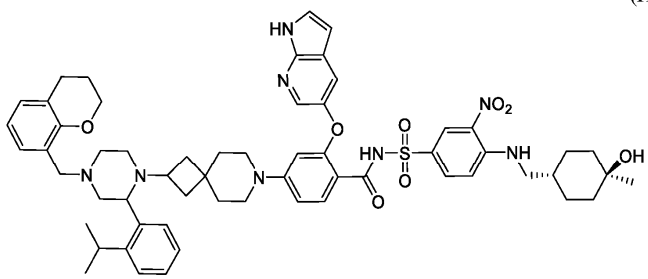
(Пример 127);



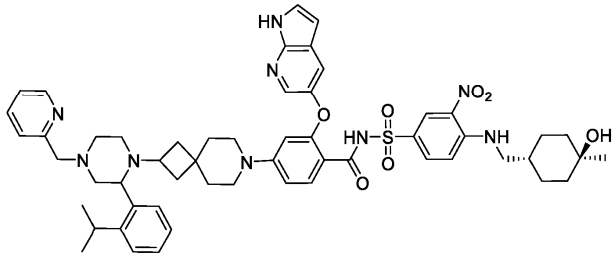
(Пример 128);



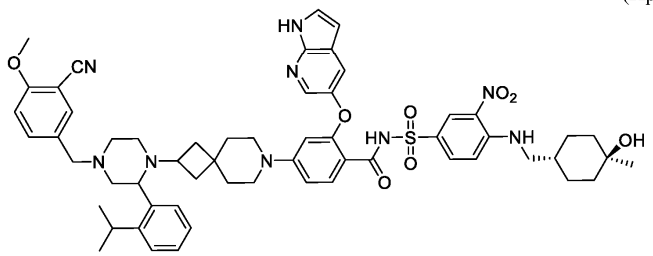
(Пример 129);



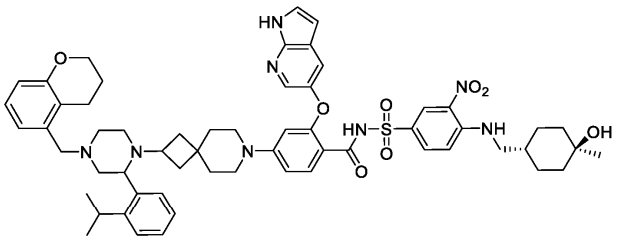
(Пример 130);



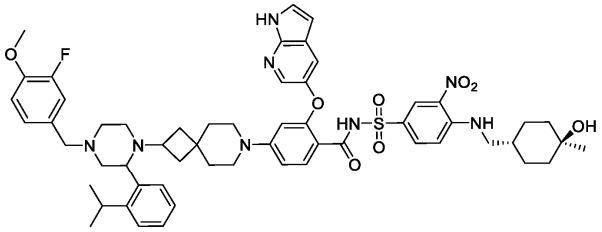
(Пример 131);



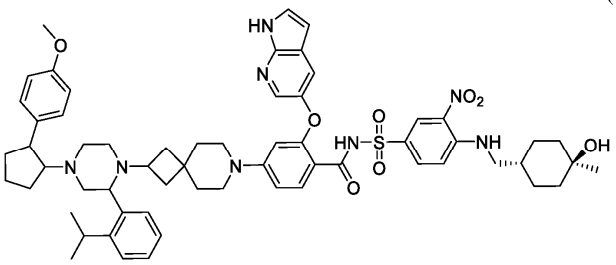
(Пример 132);



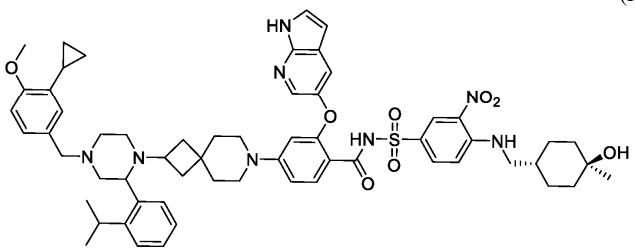
(Пример 133);



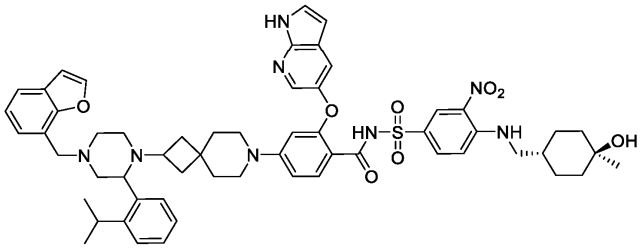
(Пример 134);



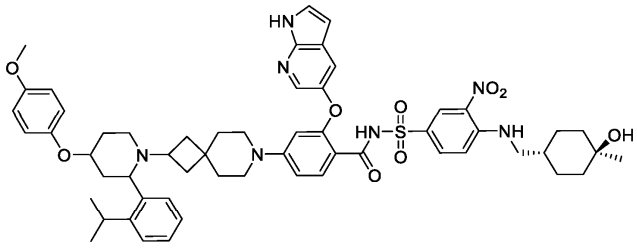
(Пример 135);



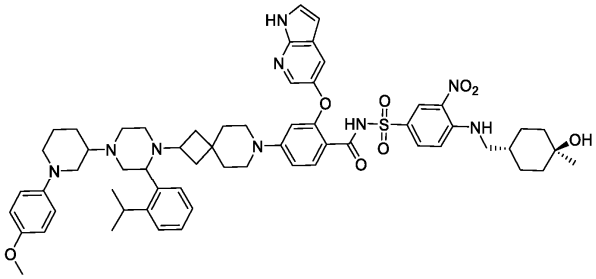
(Пример 136);



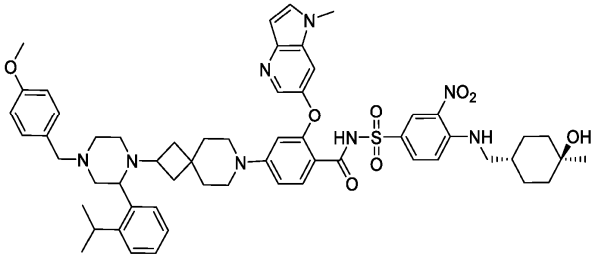
(Пример 137);



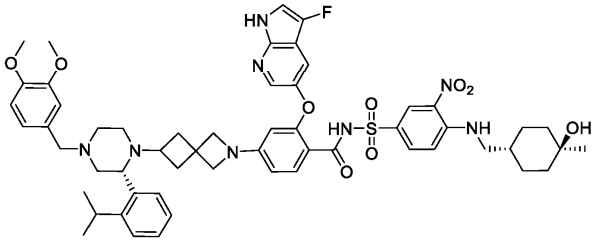
(Пример 138);



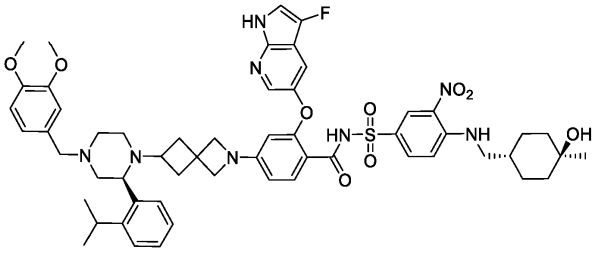
(Пример 139);



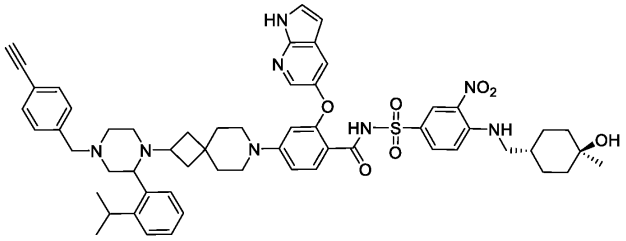
(Пример 140);



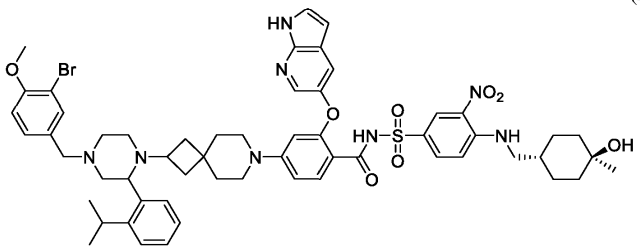
(Пример 141a);



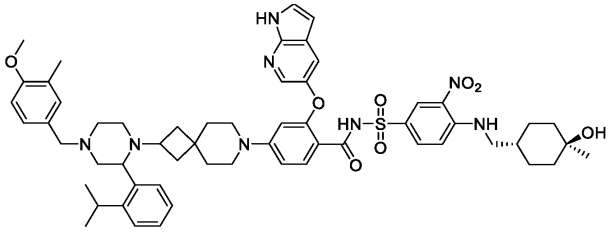
(Пример 141b);



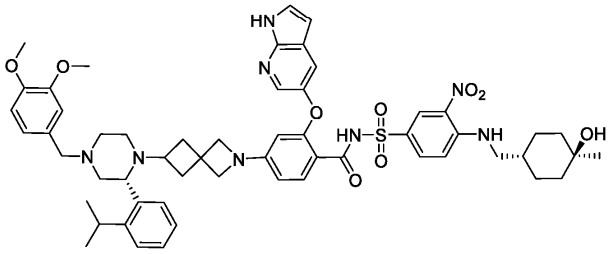
(Пример 142);



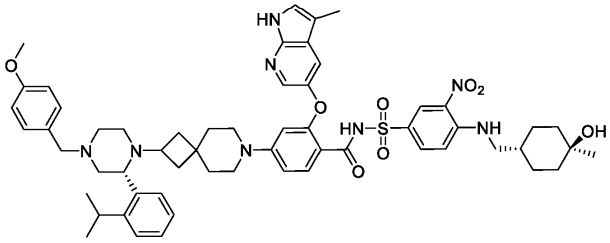
(Пример 143);



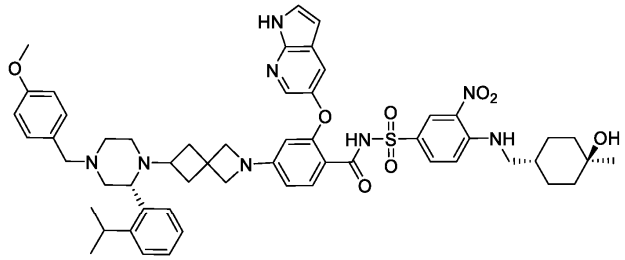
(Пример 144);



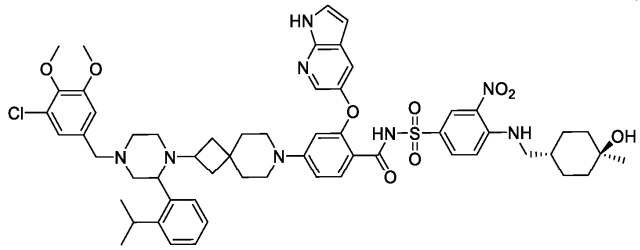
(Пример 145);



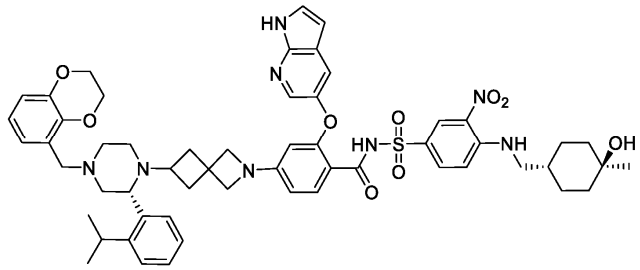
(Пример 146);



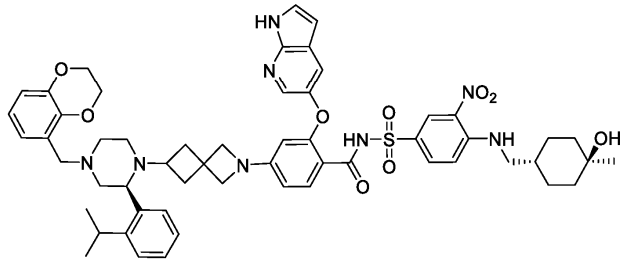
(Пример 147);



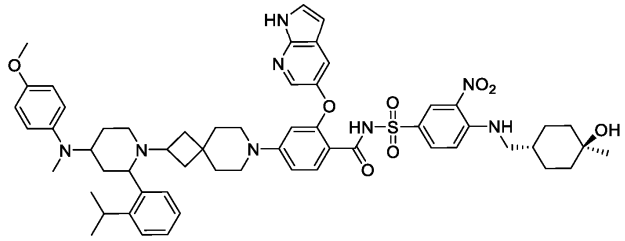
(Пример 148);



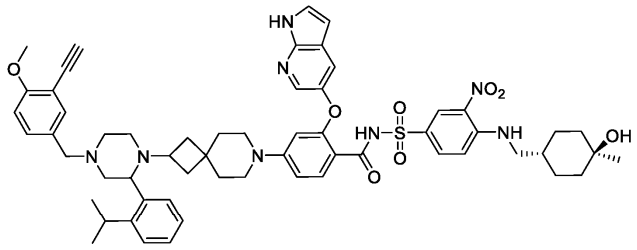
(Пример 149a);



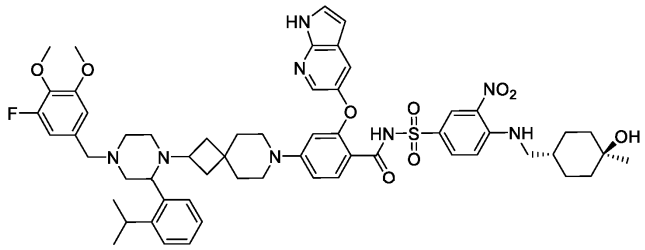
(Пример 149b);



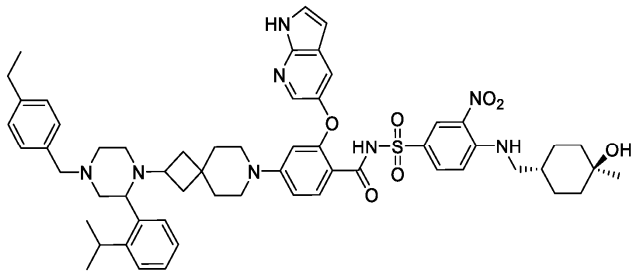
(Пример 150);



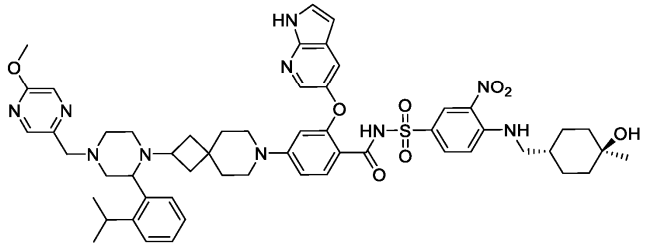
(Пример 151);



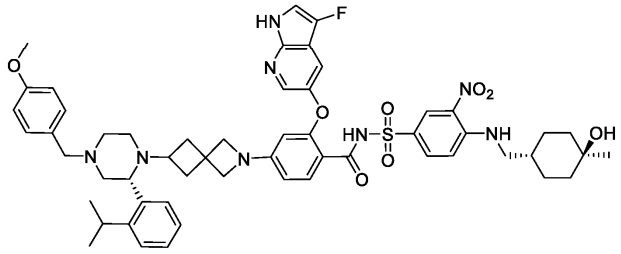
(Пример 152);



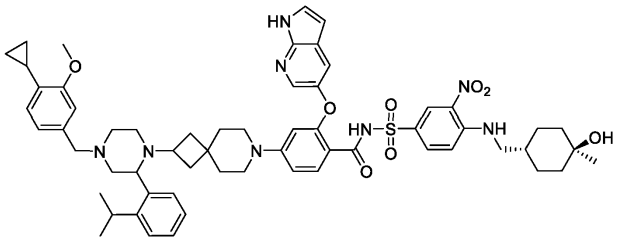
(Пример 153);



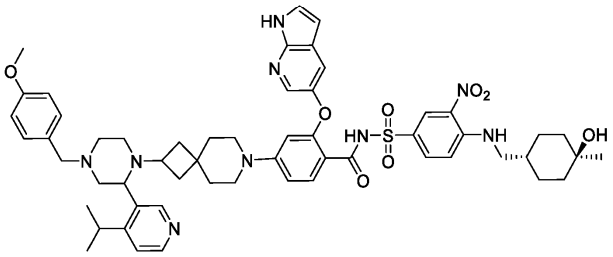
(Пример 154);



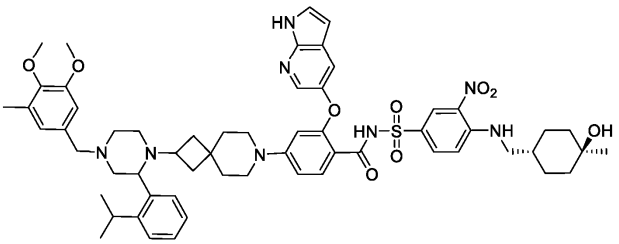
(Пример 155);



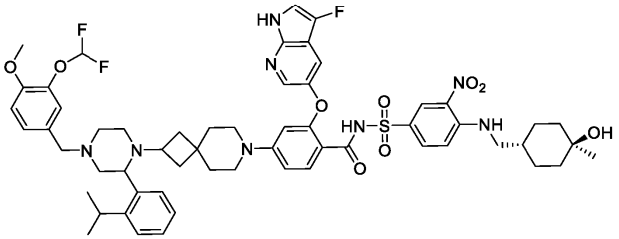
(Пример 156);



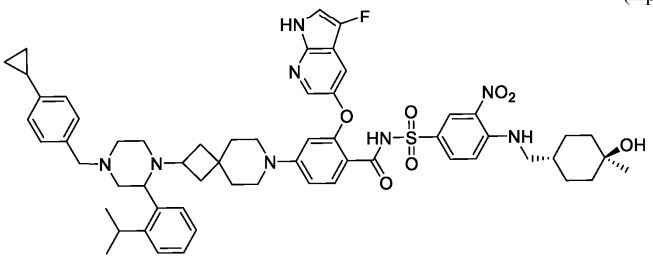
(Пример 157);



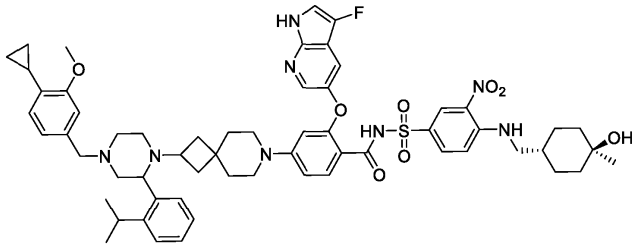
(Пример 158);



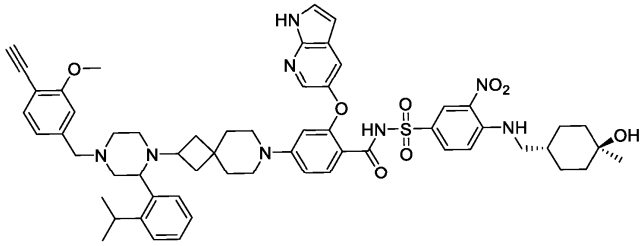
(Пример 159);



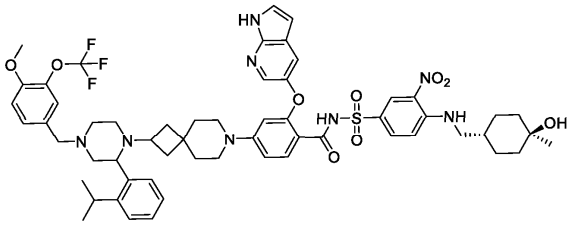
(Пример 160);



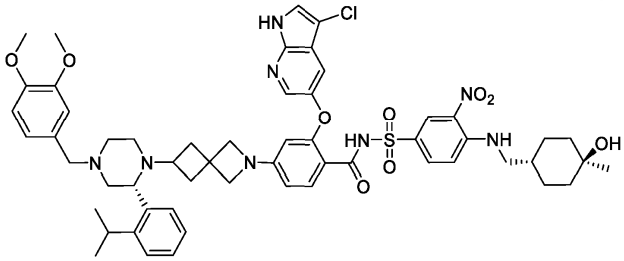
(Пример 161);



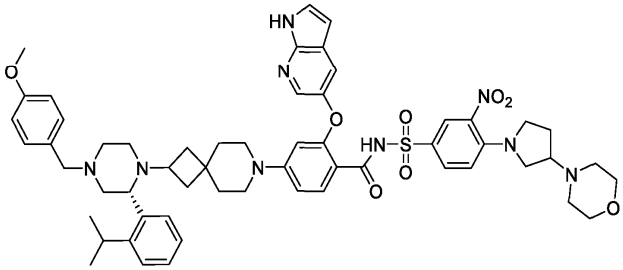
(Пример 162);



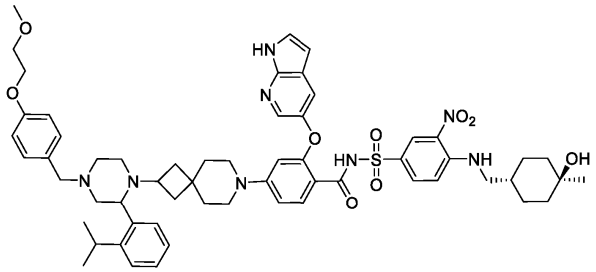
(Пример 163);



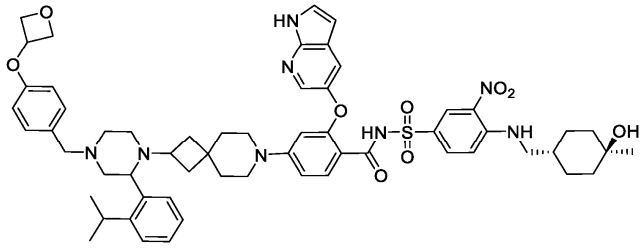
(Пример 164);



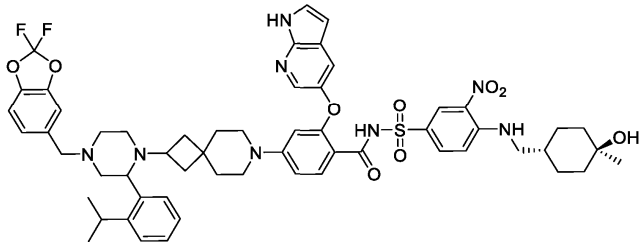
(Пример 165);



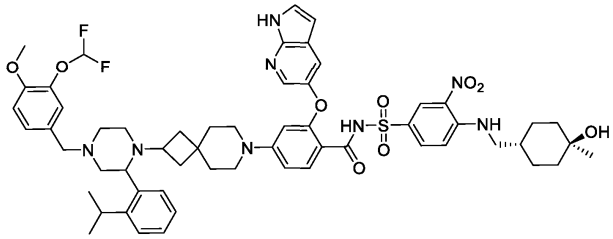
(Пример 166);



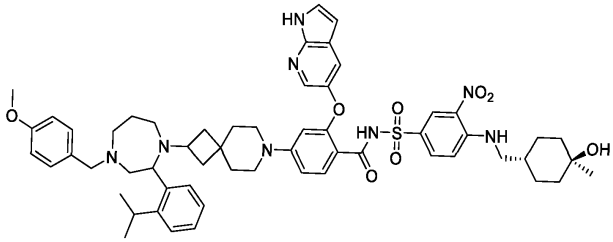
(Пример 167);



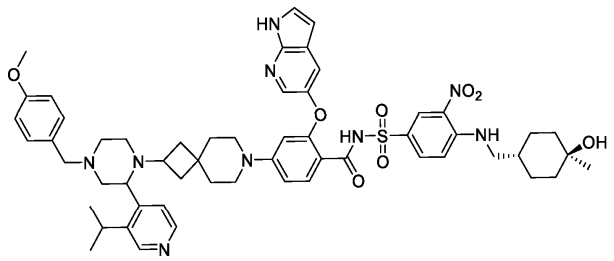
(Пример 168);



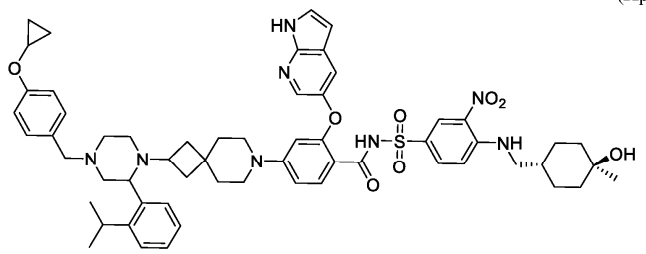
(Пример 169);



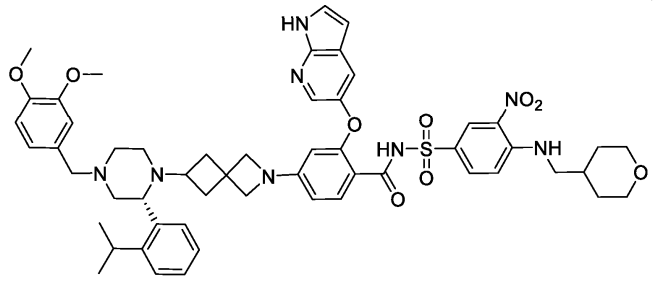
(Пример 170);



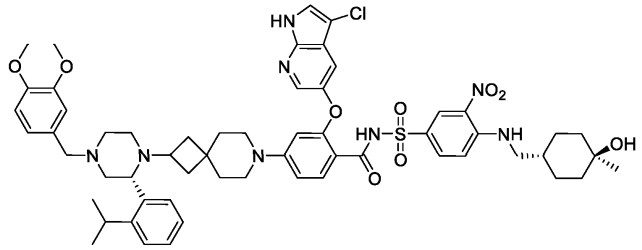
(Пример 171);



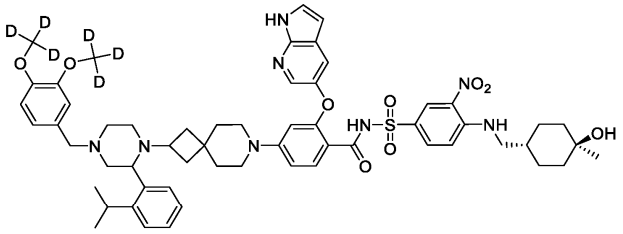
(Пример 172);



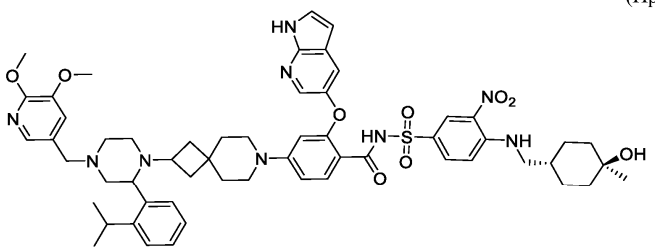
(Пример 173);



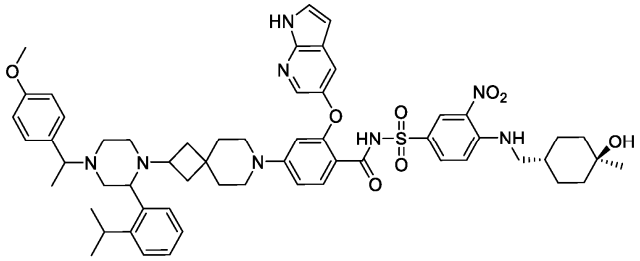
(Пример 174);



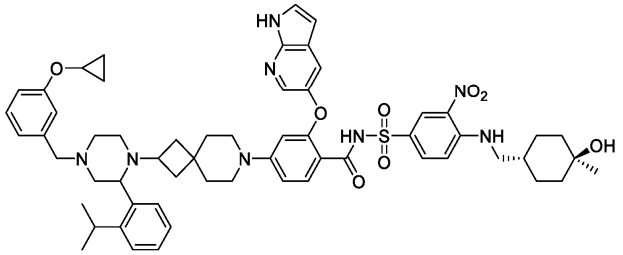
(Пример 175);



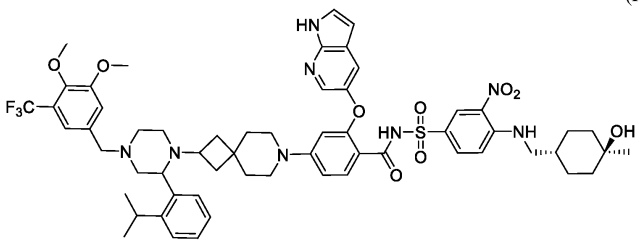
(Пример 176);



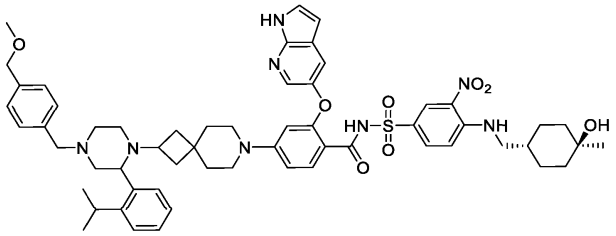
(Пример 177);



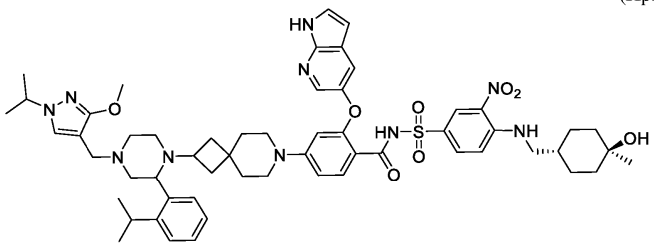
(Пример 178);



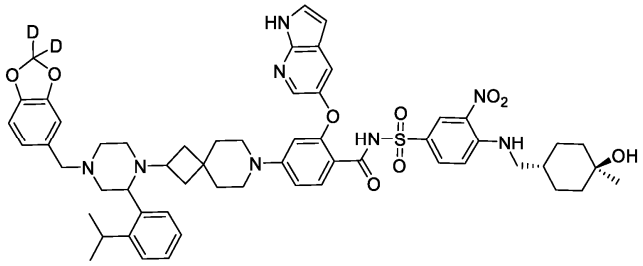
(Пример 179);



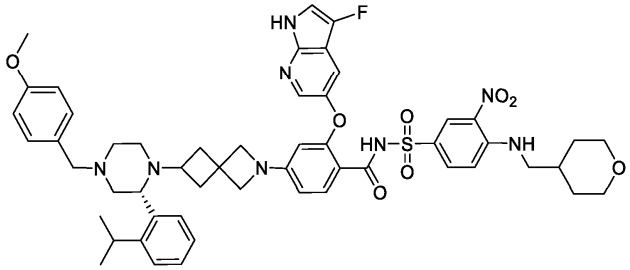
(Пример 180);



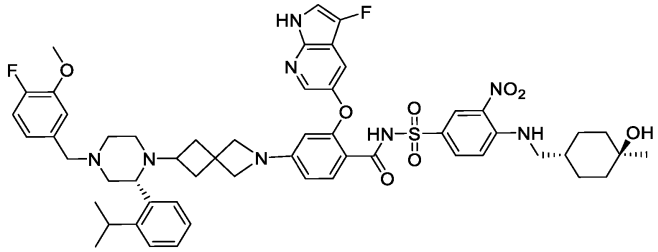
(Пример 181);



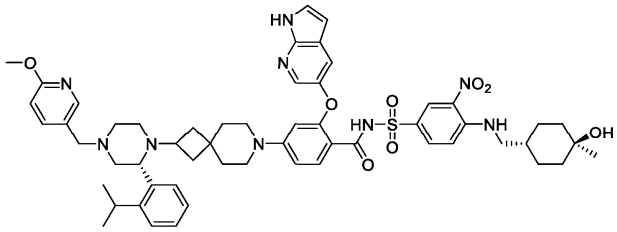
(Пример 182);



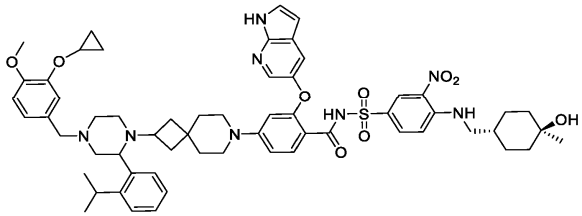
(Пример 183);



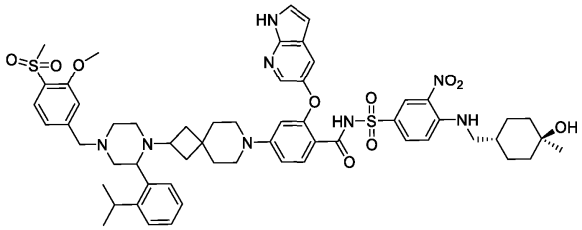
(Пример 184);



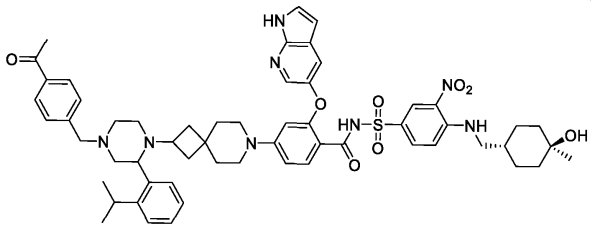
(Пример 185);



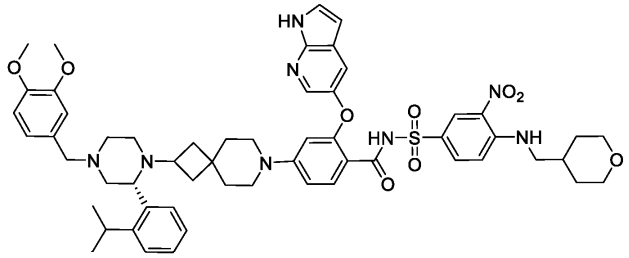
(Пример 186);



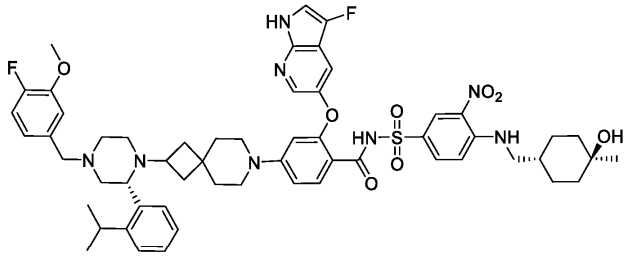
(Пример 187);



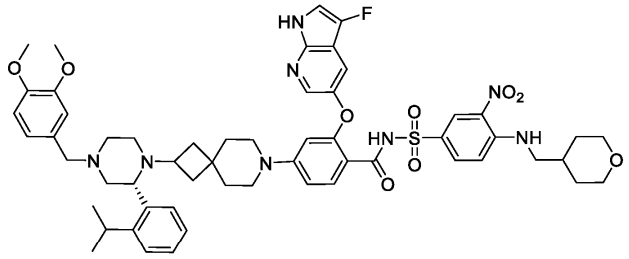
(Пример 188);



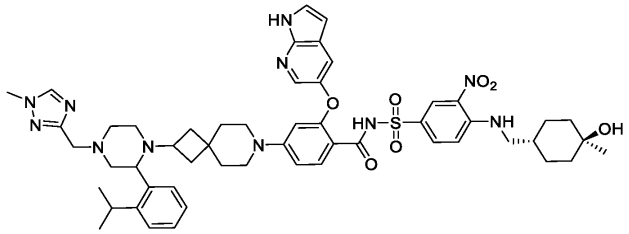
(Пример 189);



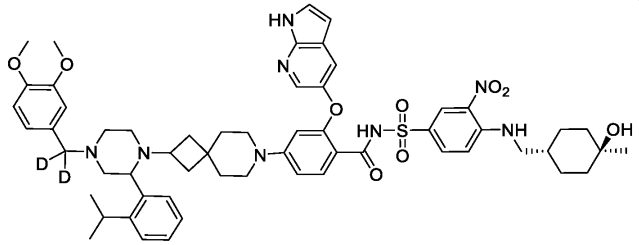
(Пример 190);



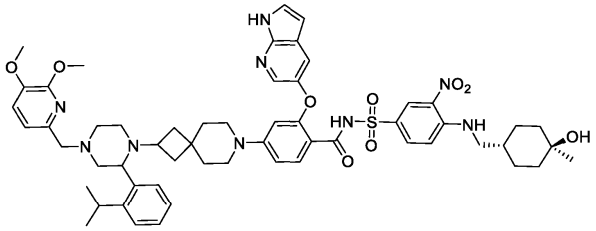
(Пример 191);



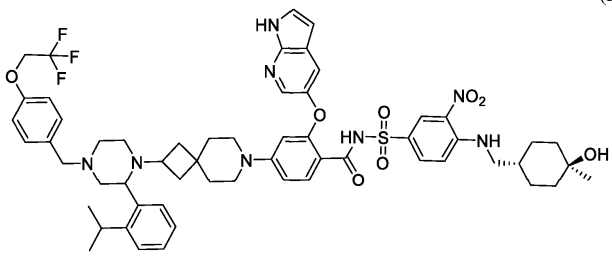
(Пример 192);



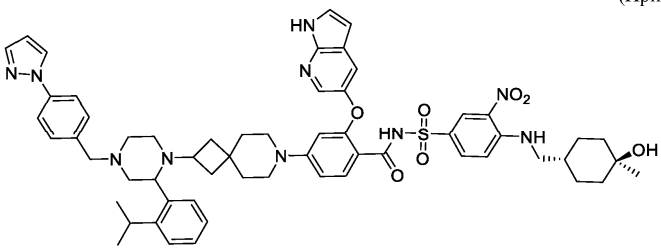
(Пример 193);



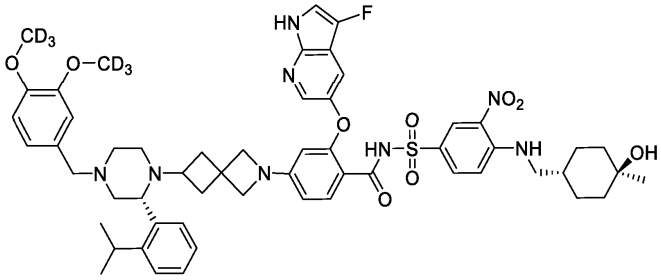
(Пример 194);



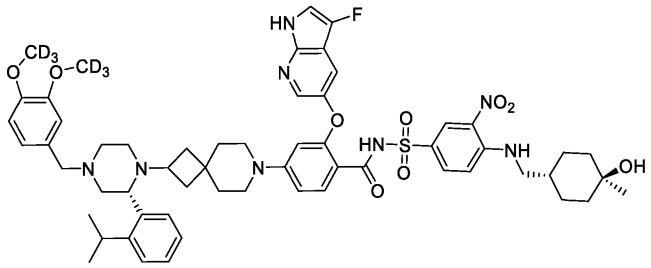
(Пример 195);



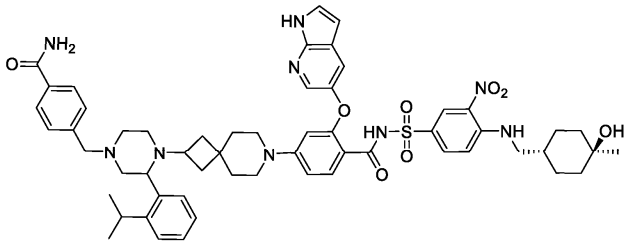
(Пример 196);



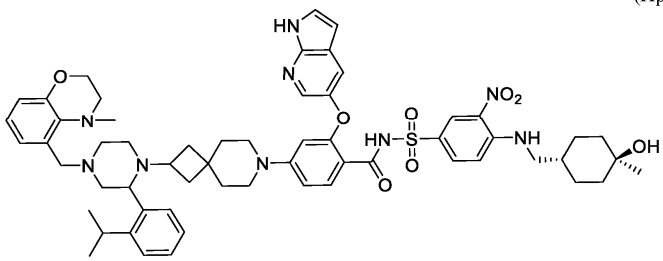
(Пример 197);



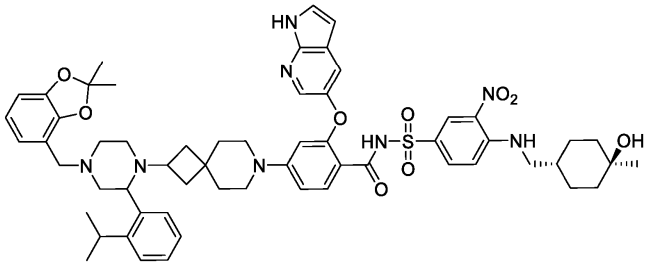
(Пример 198);



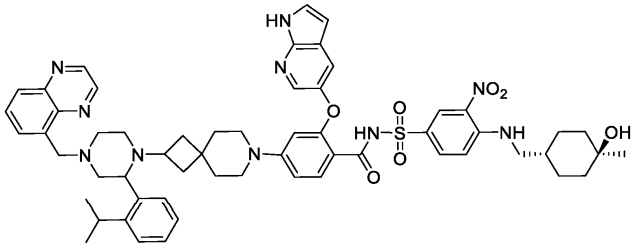
(Пример 199);



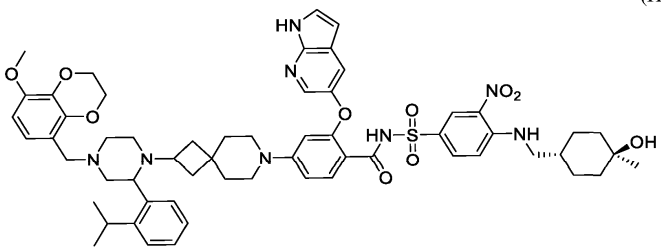
(Пример 200);



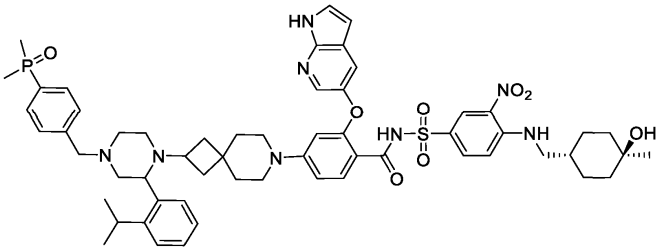
(Пример 201);



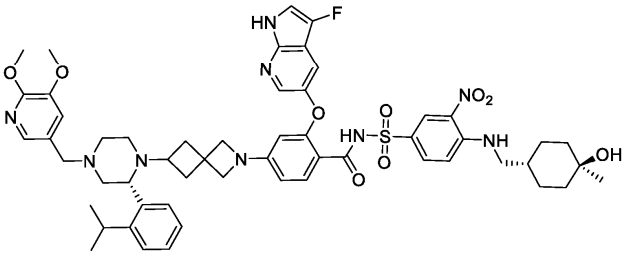
(Пример 202);



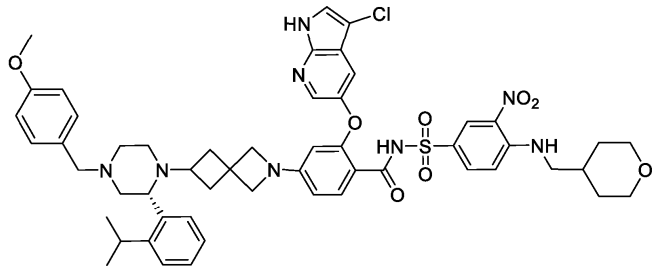
(Пример 203);



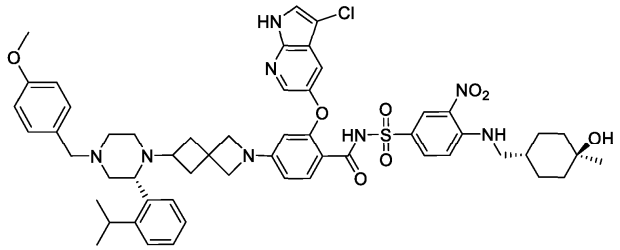
(Пример 204);



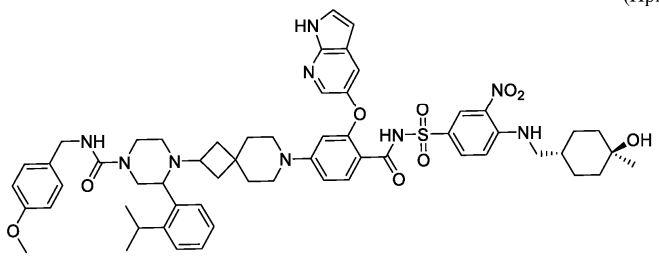
(Пример 205);



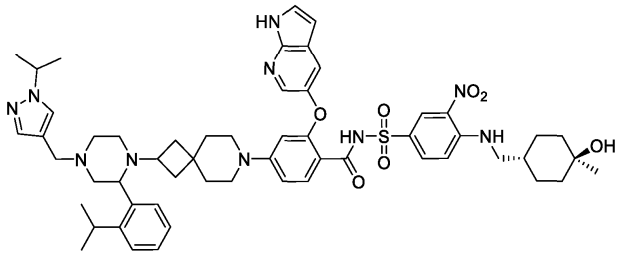
(Пример 206);



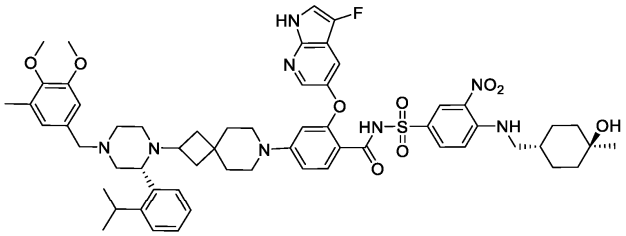
(Пример 207);



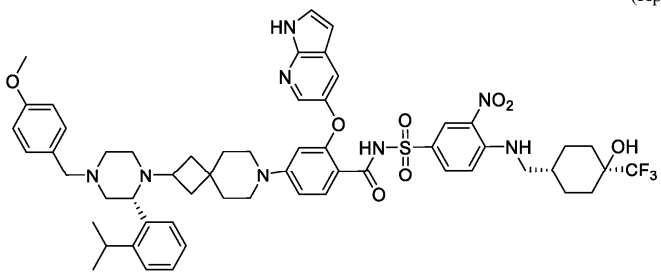
(Пример 208);



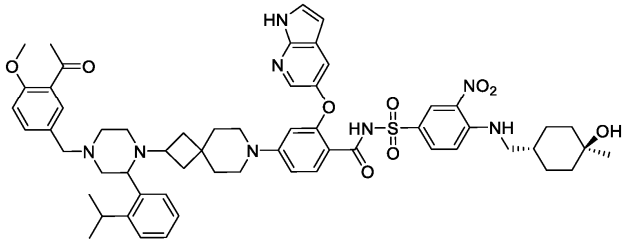
(Пример 209);



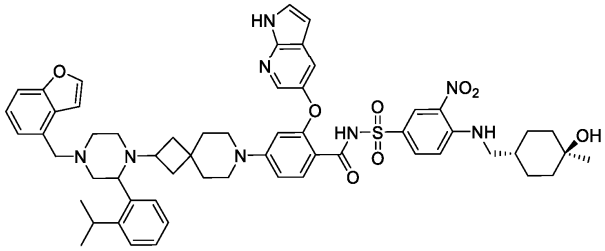
(Пример 210);



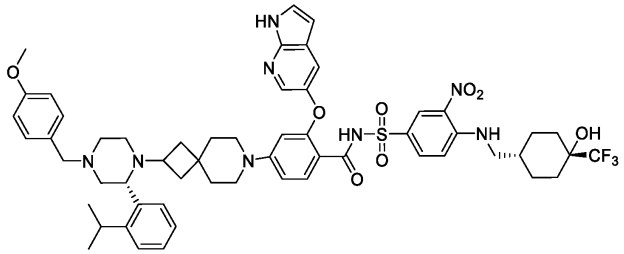
(Пример 211);



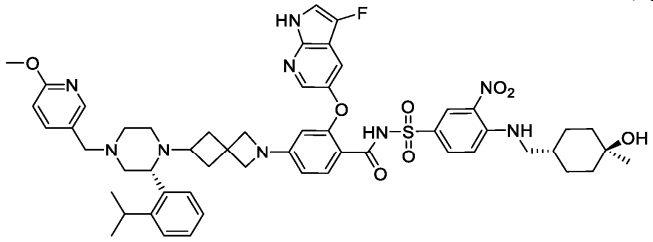
(Пример 212);



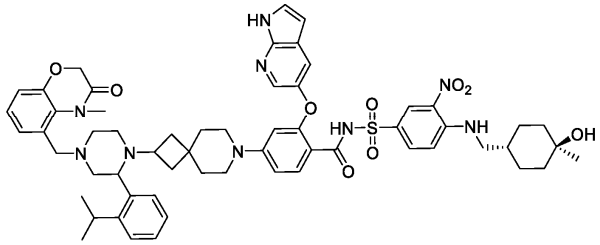
(Пример 213);



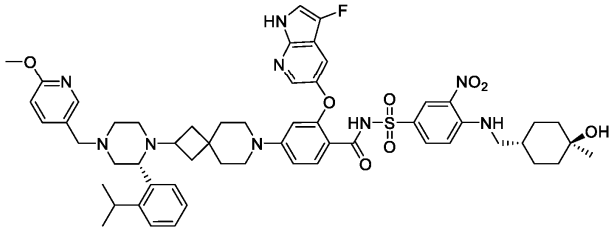
(Пример 214);



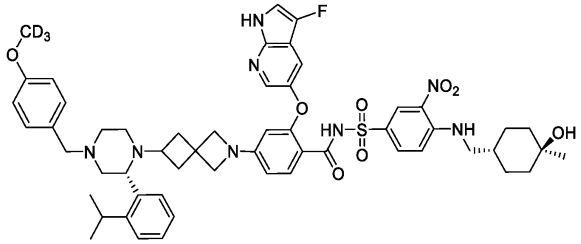
(Пример 215);



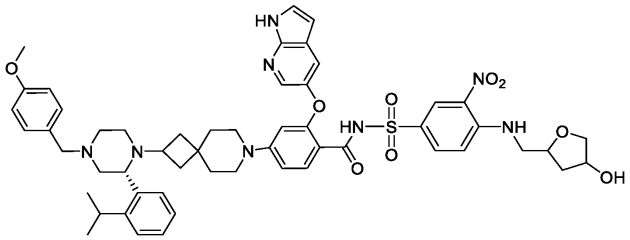
(Пример 216);



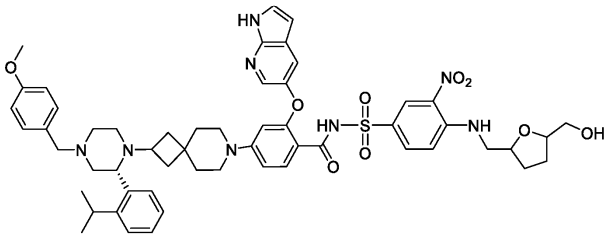
(Пример 217);



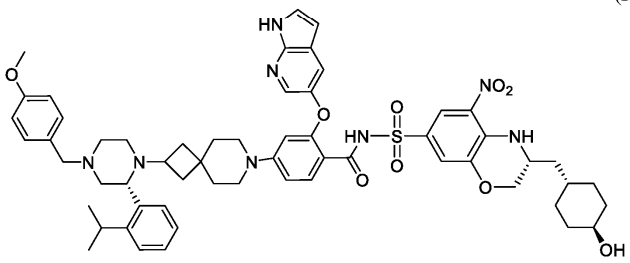
(Пример 218);



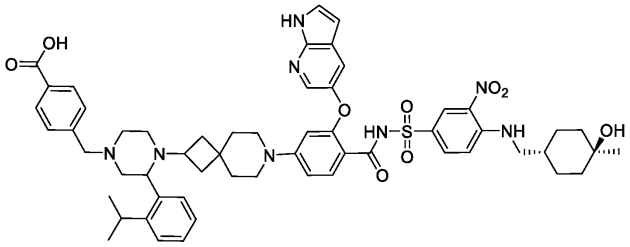
(Пример 219);



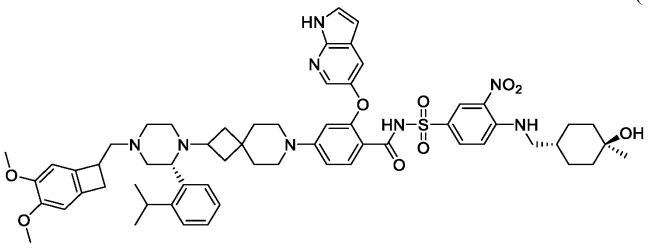
(Пример 220);



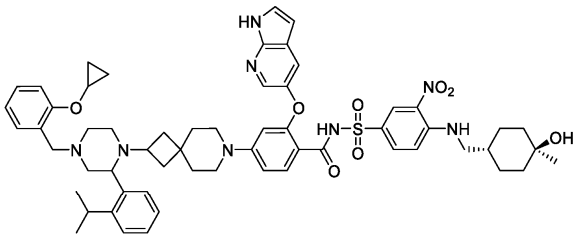
(Пример 221);



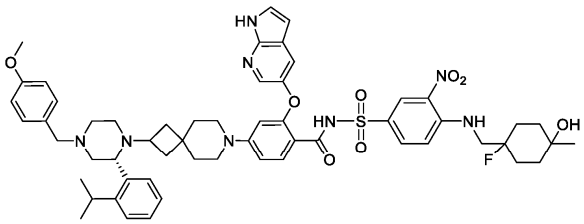
(Пример 222);



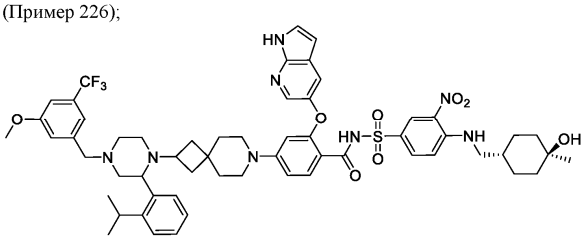
(Пример 223);



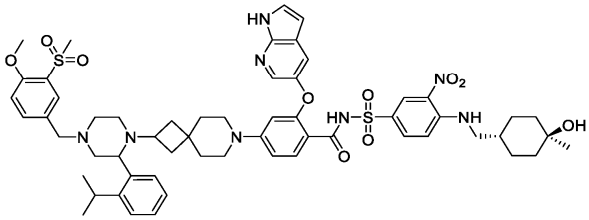
(Пример 224);



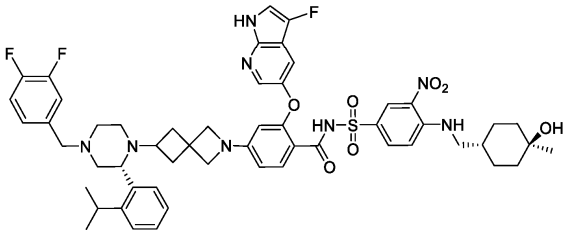
(Пример 225) и (Пример 226);



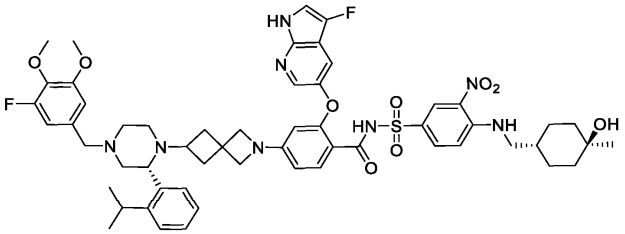
(Пример 227);



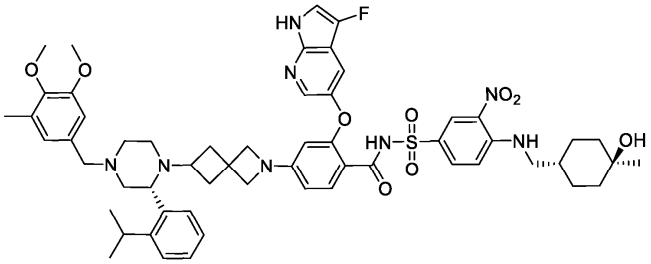
(Пример 228);



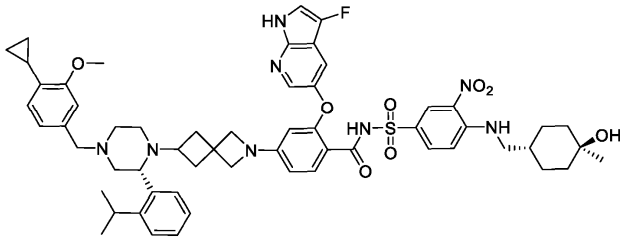
(Пример 229);



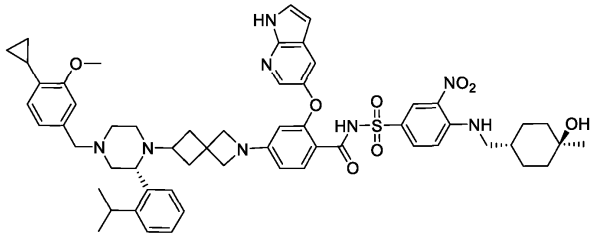
(Пример 230);



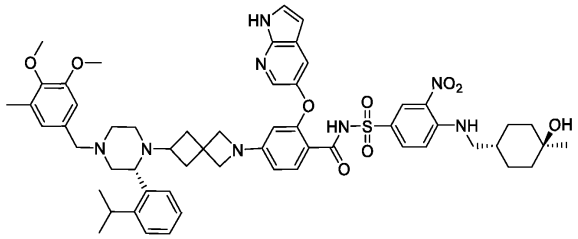
(Пример 231);



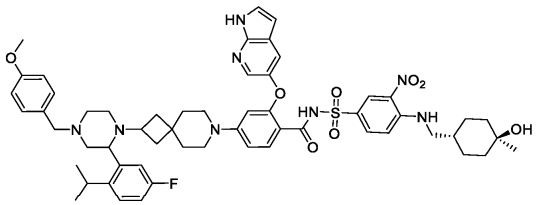
(Пример 232);



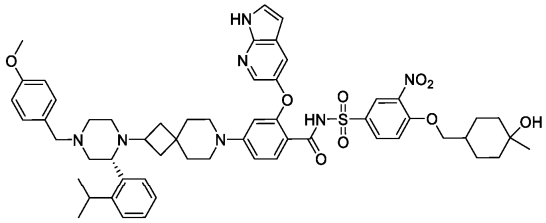
(Пример 233);



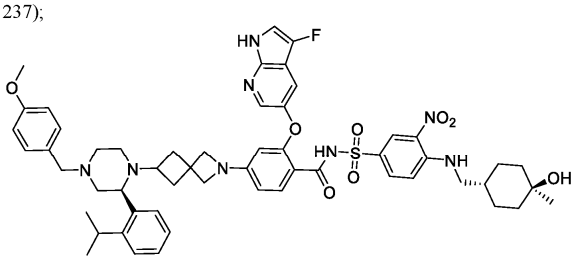
(Пример 234);



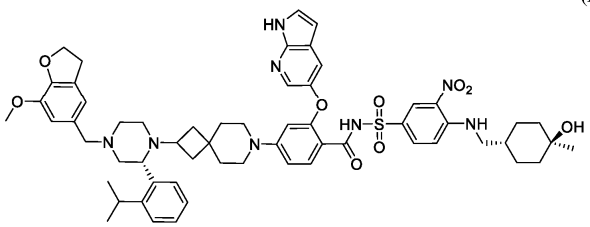
(Пример 235);



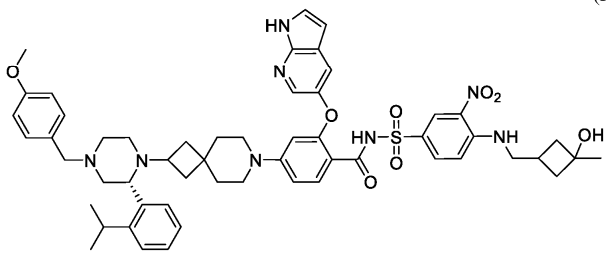
(Пример 236) и (Пример 237);



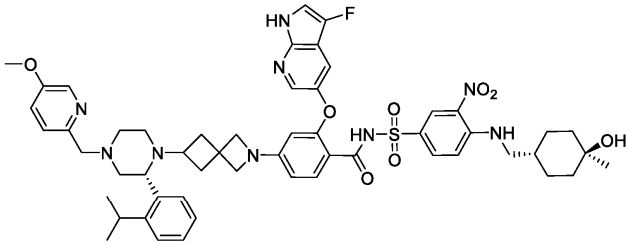
(Пример 238);



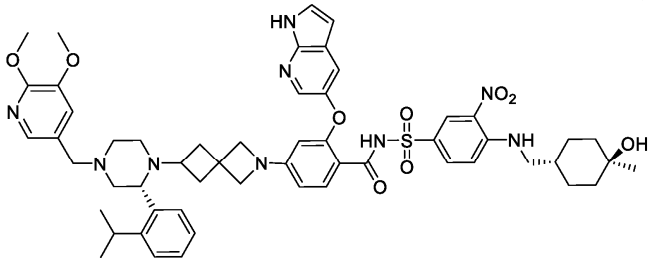
(Пример 239);



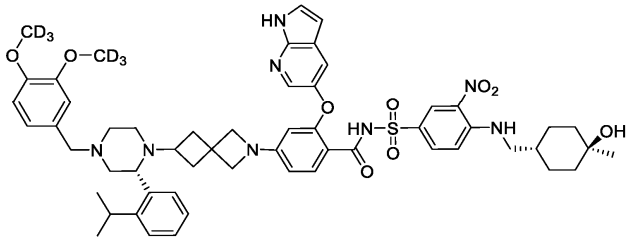
(Пример 240);



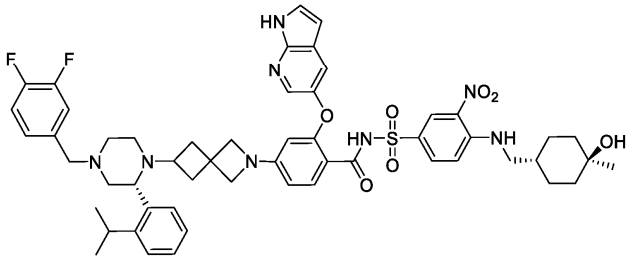
(Пример 241);



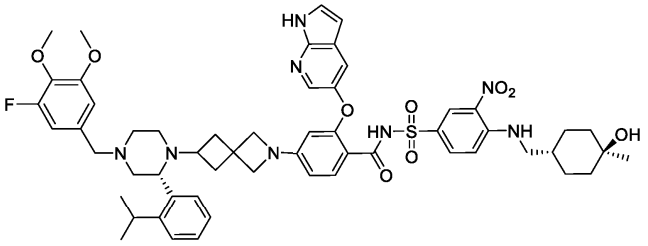
(Пример 242);



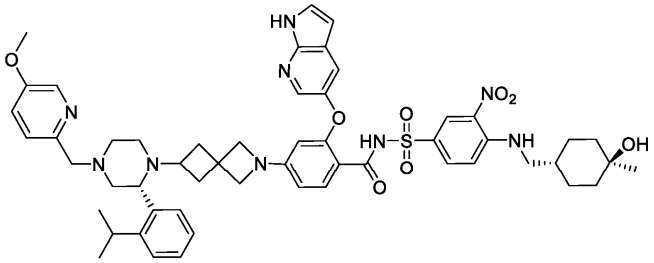
(Пример 243);



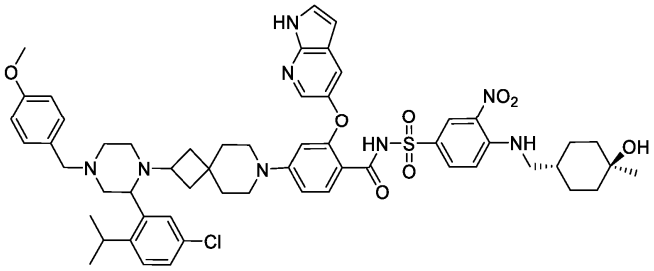
(Пример 244);



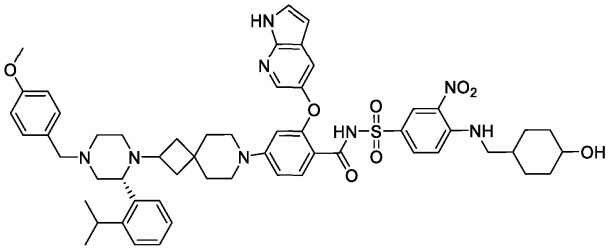
(Пример 245);



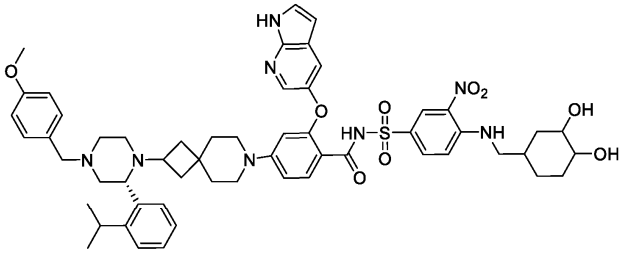
(Пример 246);



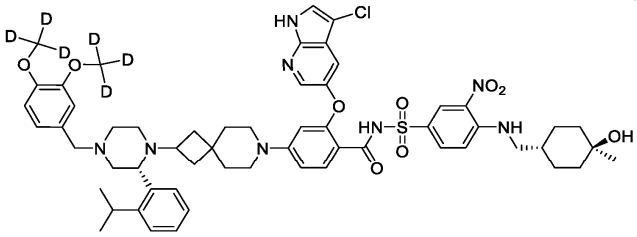
(Пример 247);



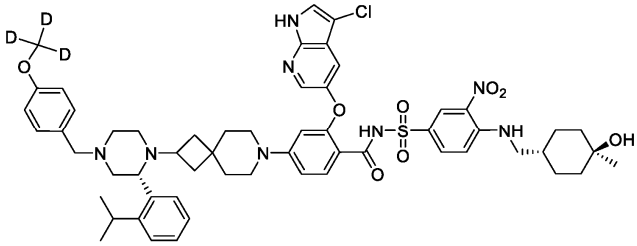
(Пример 248);



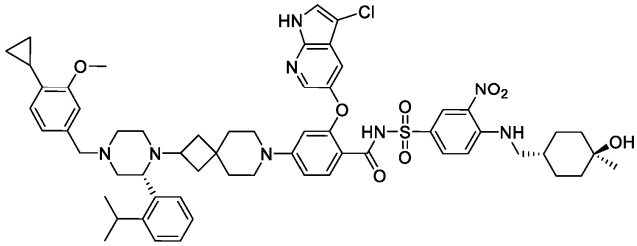
(Пример 249);



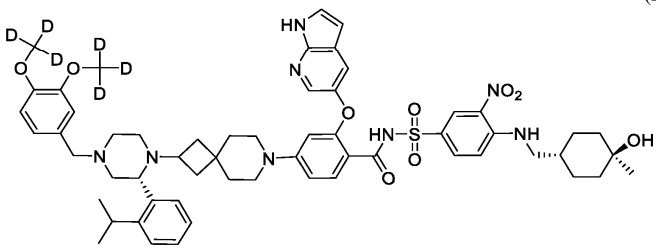
(Пример 250);



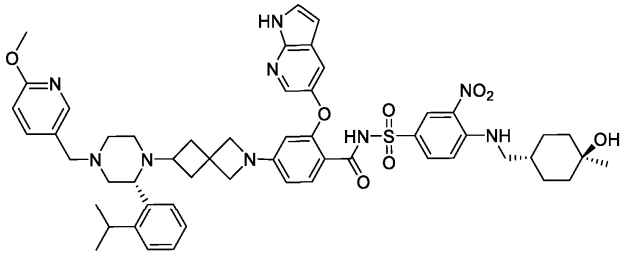
(Пример 251);



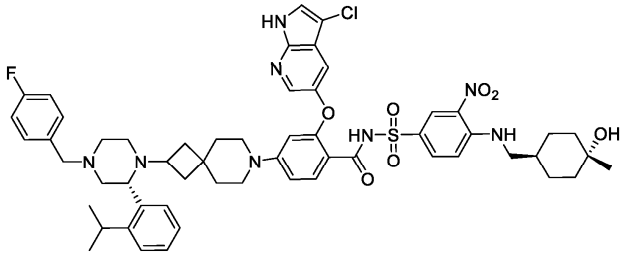
(Пример 252);



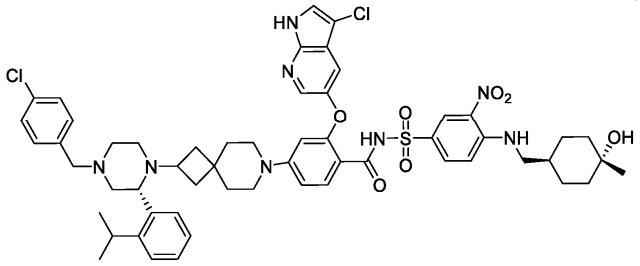
(Пример 253);



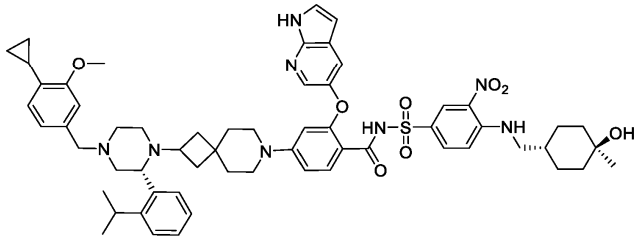
(Пример 254);



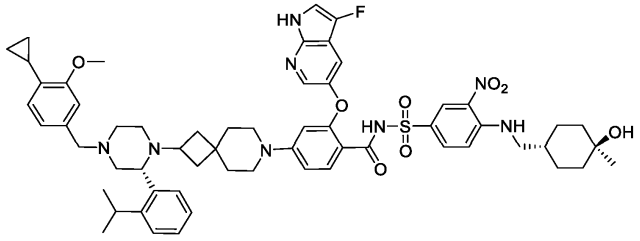
(Пример 255);



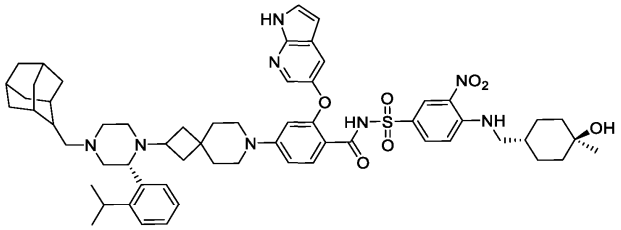
(Пример 256);



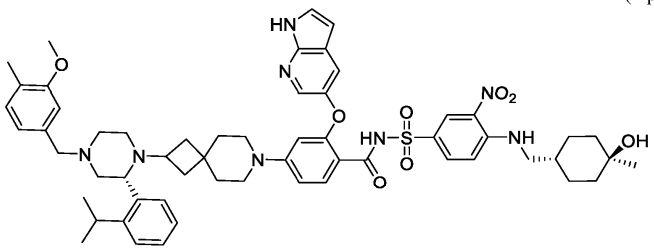
(Пример 257);



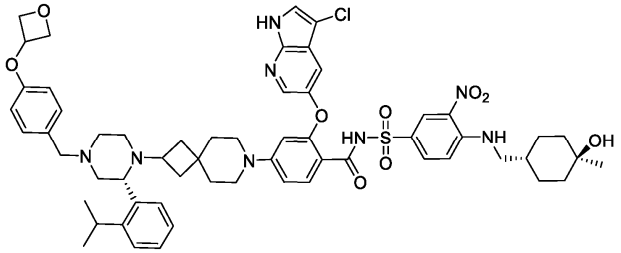
(Пример 258);



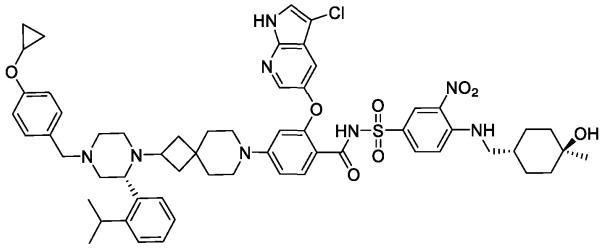
(Пример 259);



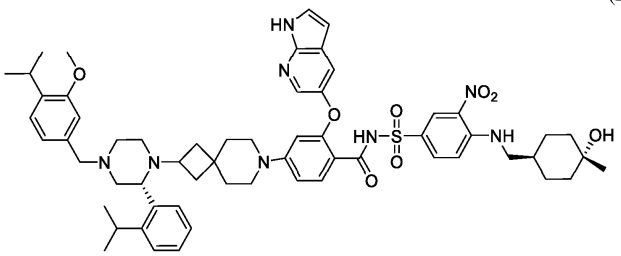
(Пример 260);



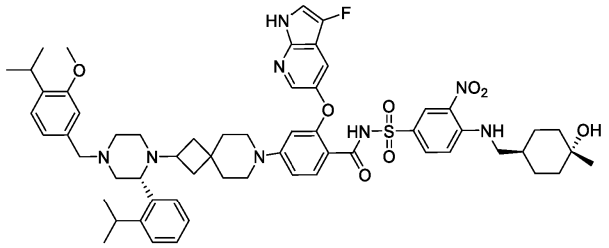
(Пример 261);



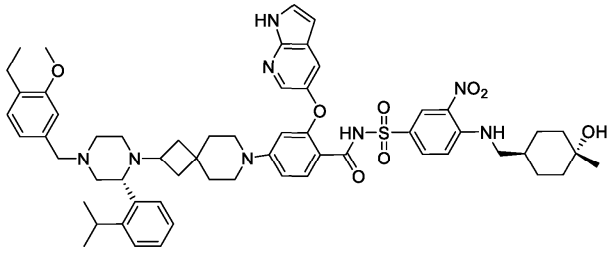
(Пример 262);



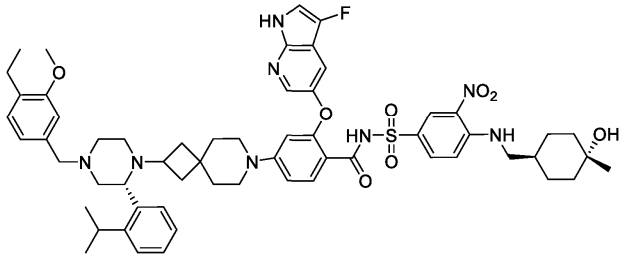
(Пример 263);



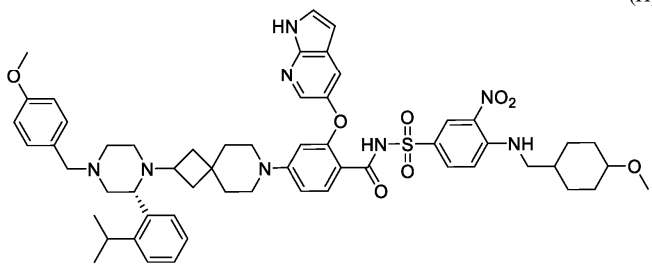
(Пример 264);



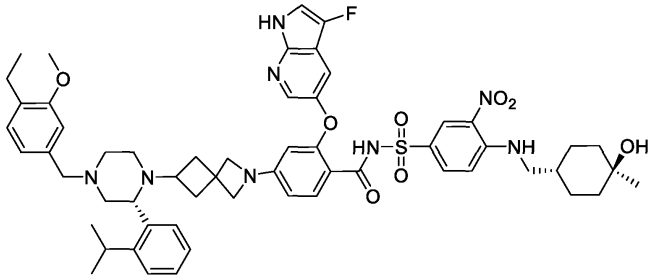
(Пример 265);



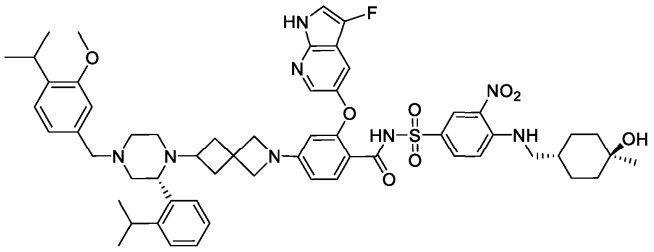
(Пример 266);



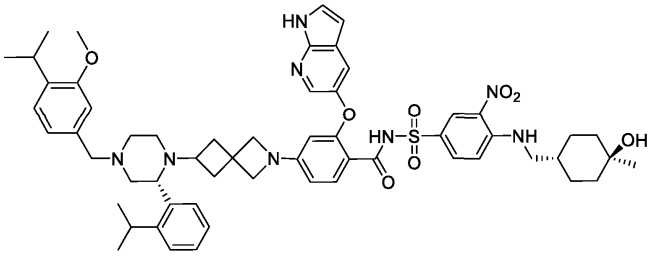
(Пример 267);



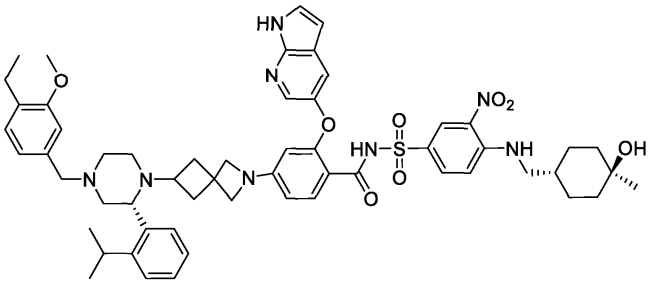
(Пример 268);



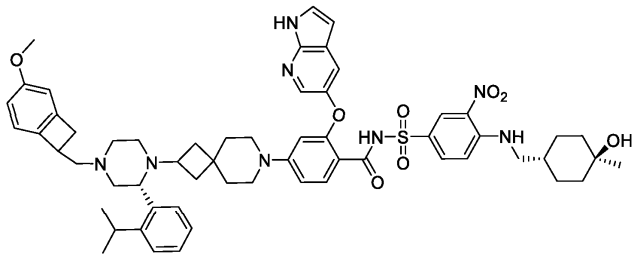
(Пример 269);



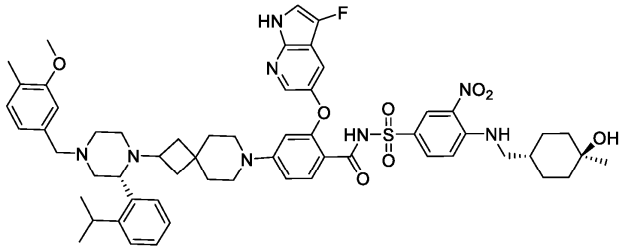
(Пример 270);



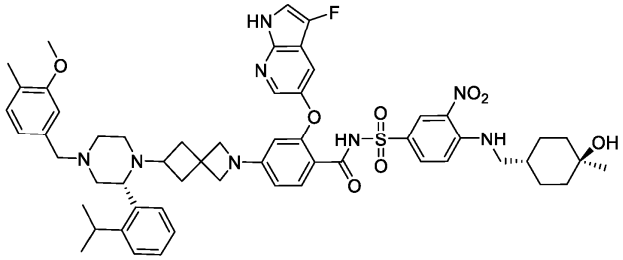
(Пример 271);



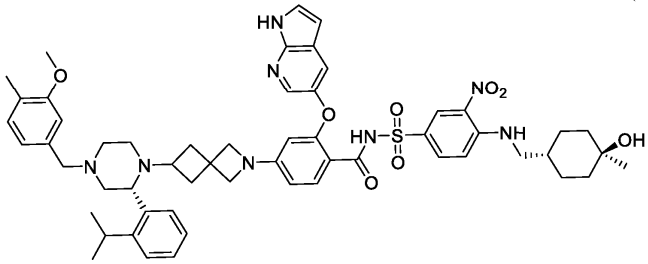
(Пример 272);



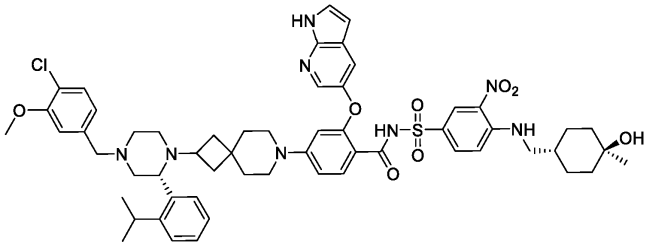
(Пример 273);



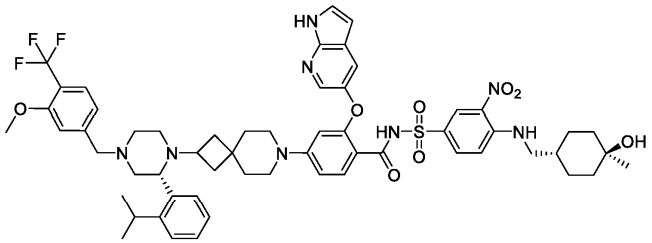
(Пример 274);



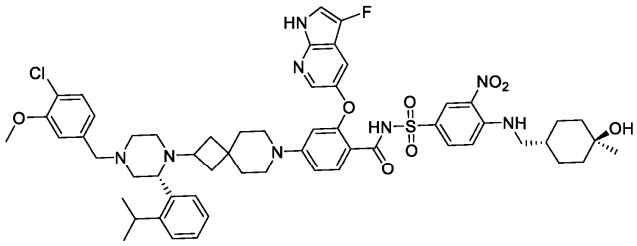
(Пример 275);



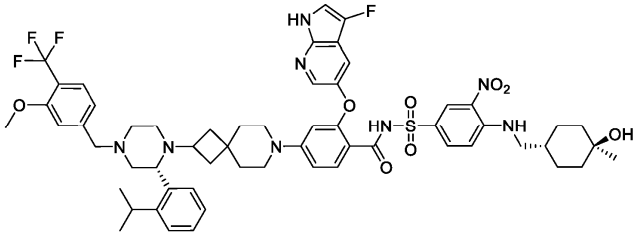
(Пример 276);



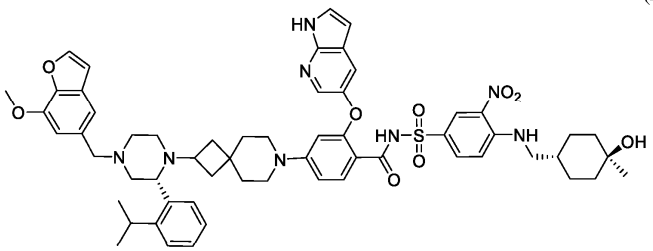
(Пример 277);



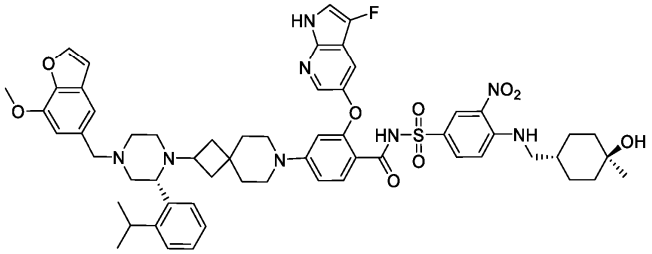
(Пример 278);



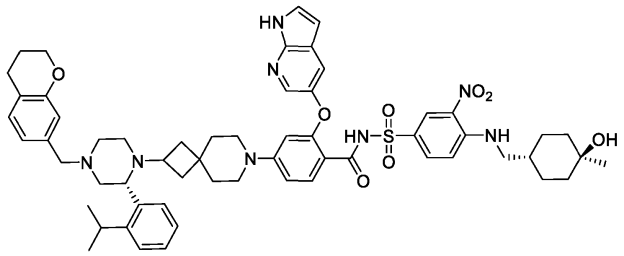
(Пример 279);



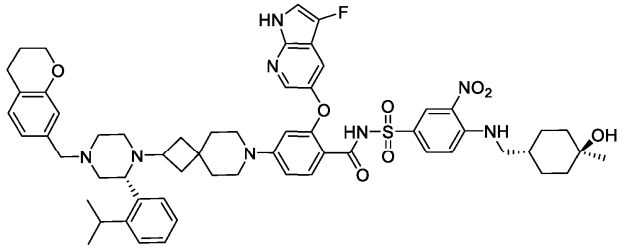
(Пример 280);



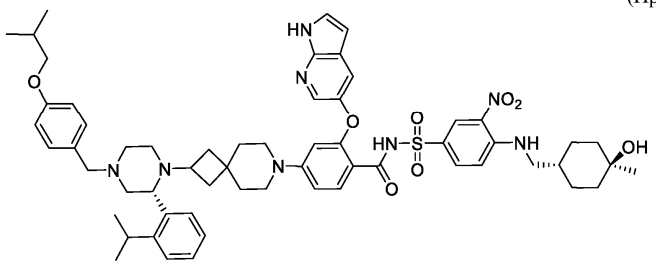
(Пример 281);



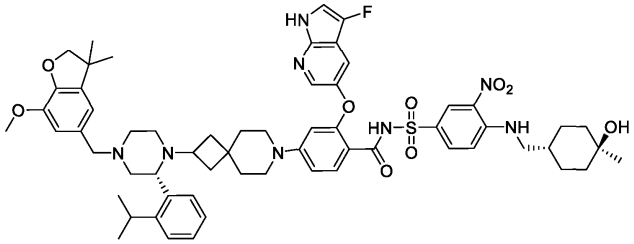
(Пример 282);



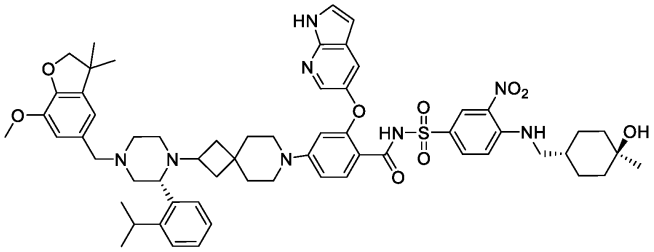
(Пример 283);



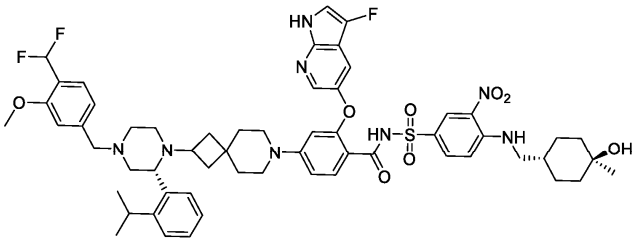
(Пример 284);



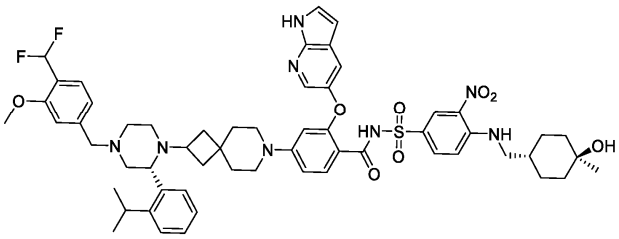
(Пример 285);



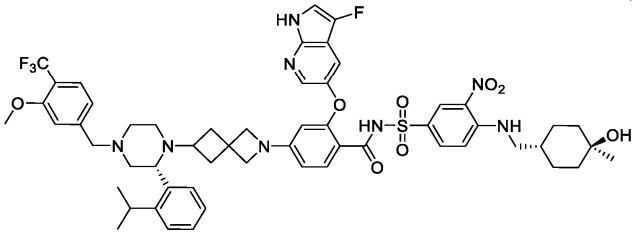
(Пример 286);



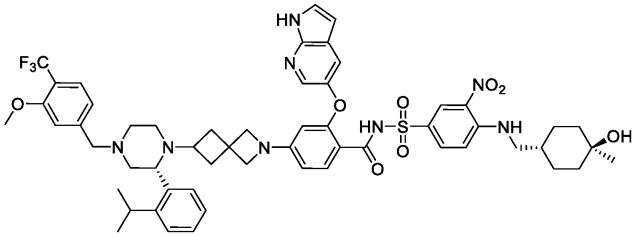
(Пример 287);



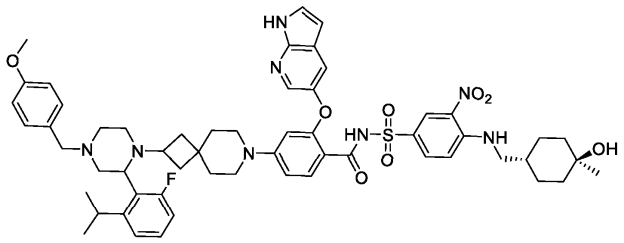
(Пример 288);



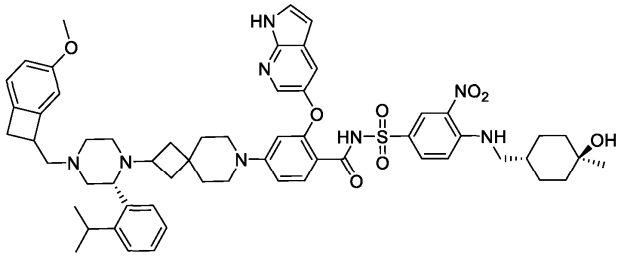
(Пример 289);



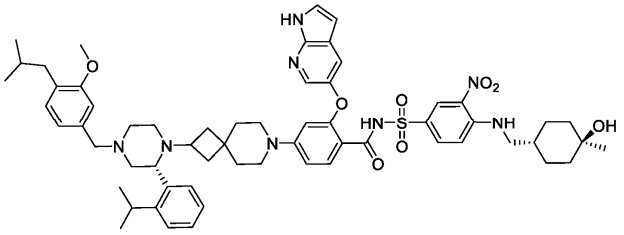
(Пример 290);



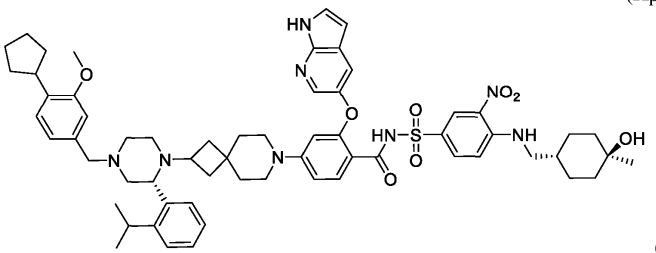
(Пример 291);



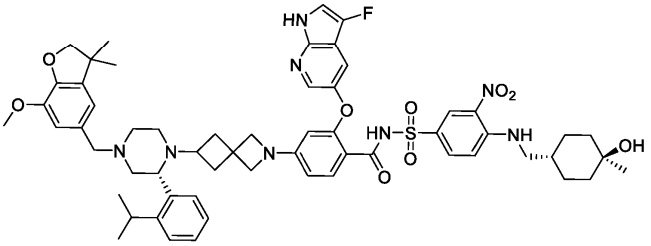
(Пример 292);



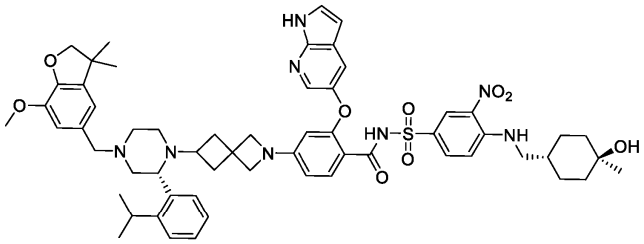
(Пример 293);



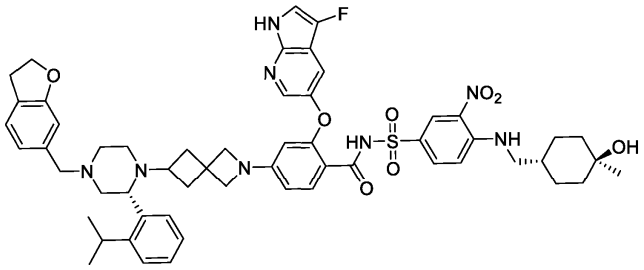
(Пример 294);



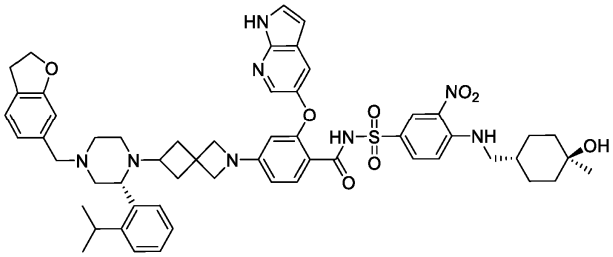
(Пример 295);



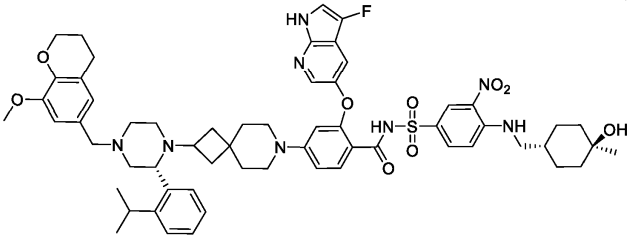
(Пример 296);



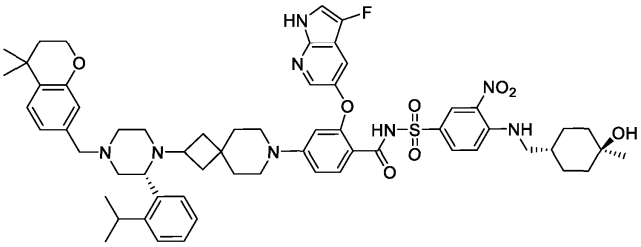
(Пример 297);



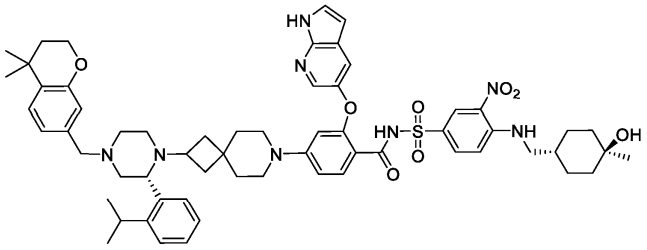
(Пример 298);



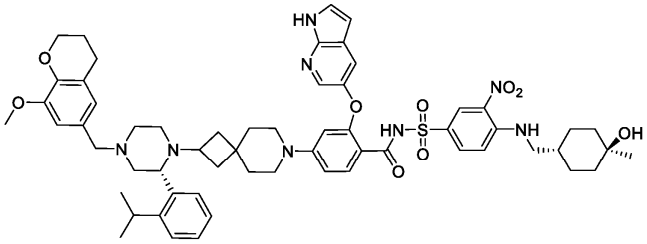
(Пример 299);



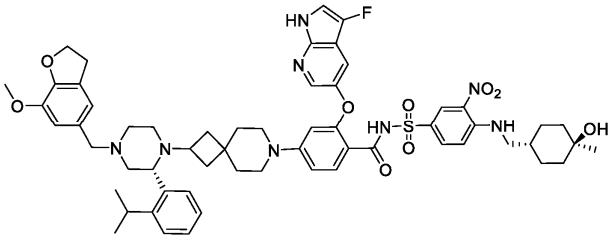
(Пример 300);



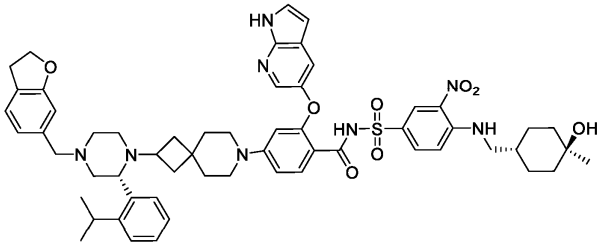
(Пример 301);



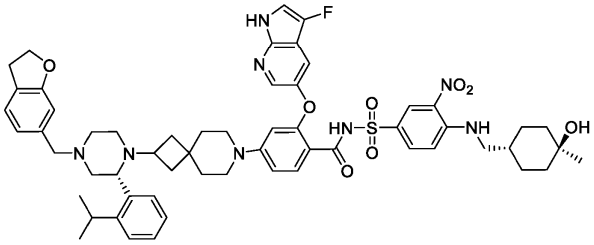
(Пример 302);



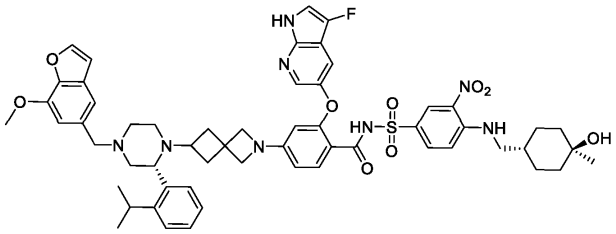
(Пример 303);



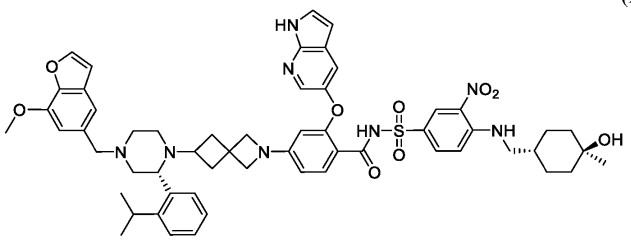
(Пример 304);



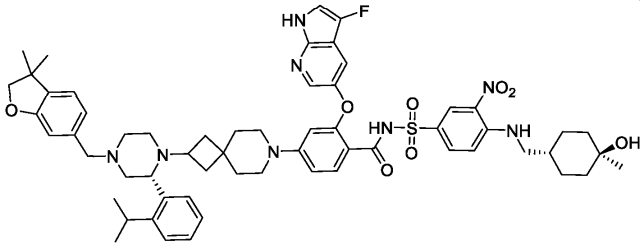
(Пример 305);



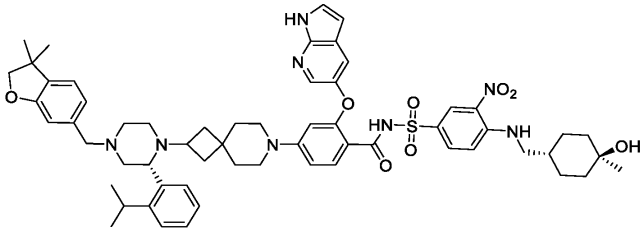
(Пример 306);



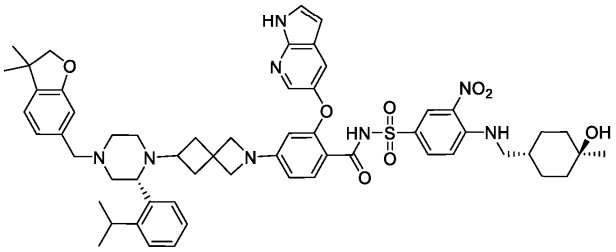
(Пример 307);



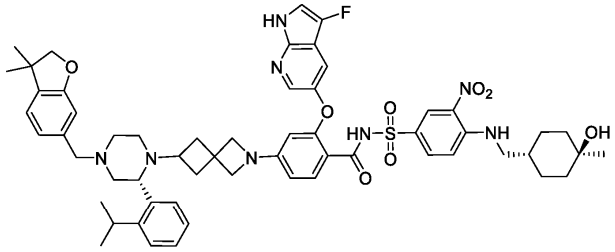
(Пример 308);



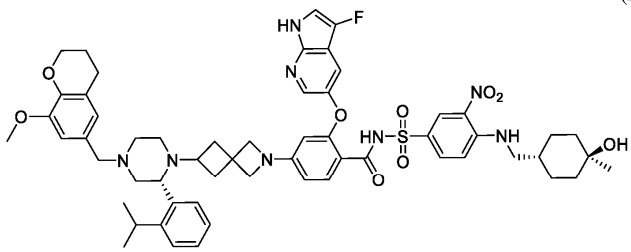
(Пример 309);



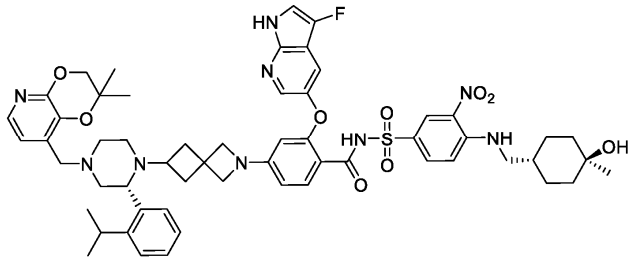
(Пример 310);



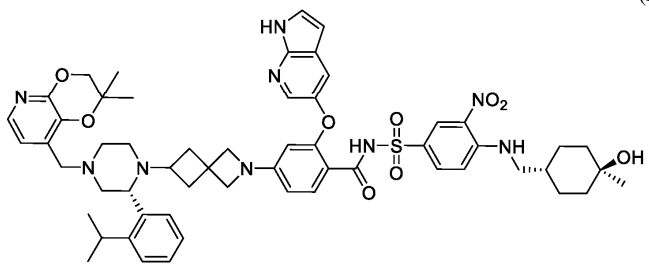
(Пример 311);



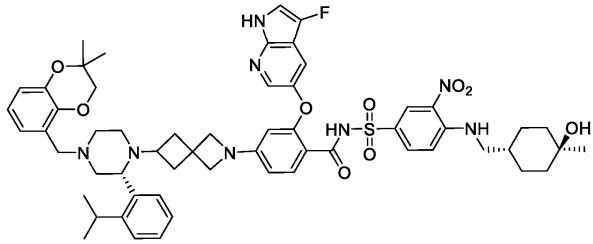
(Пример 312);



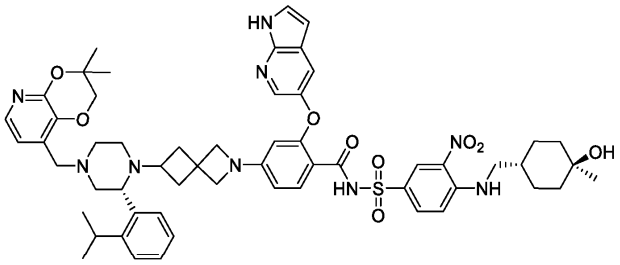
(Пример 313);



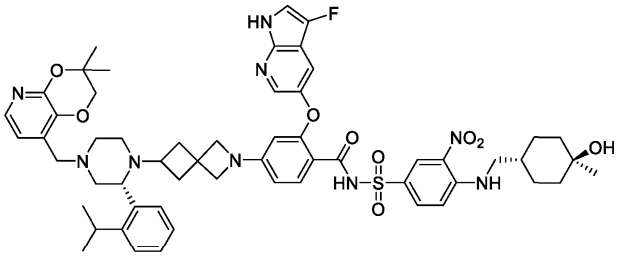
(Пример 314);



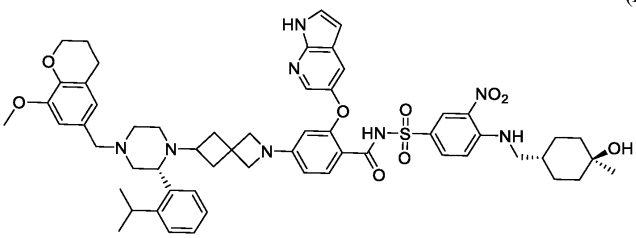
(Пример 315);



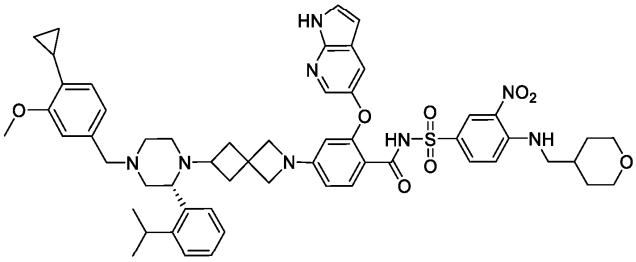
(Пример 316);



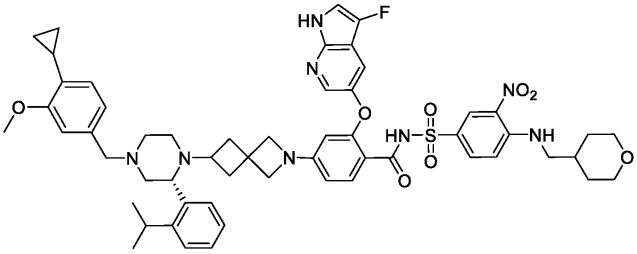
(Пример 317);



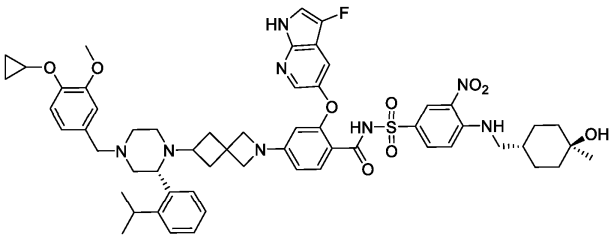
(Пример 318);



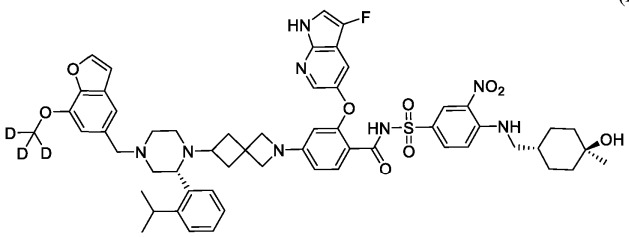
(Пример 319);



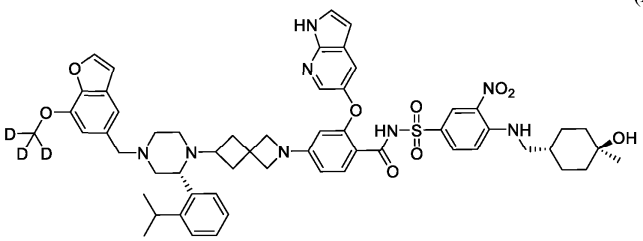
(Пример 320);



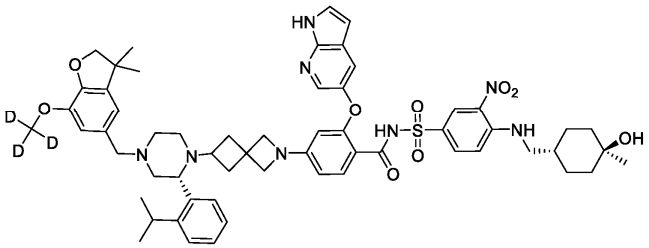
(Пример 321);



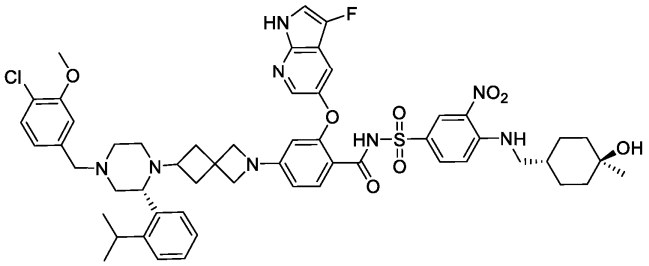
(Пример 322);



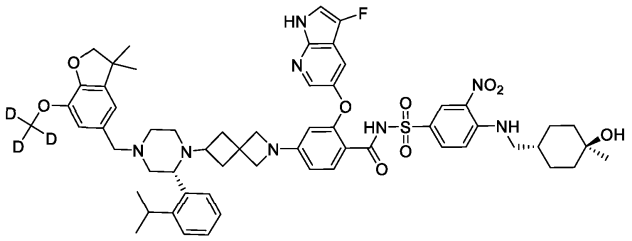
(Пример 323);



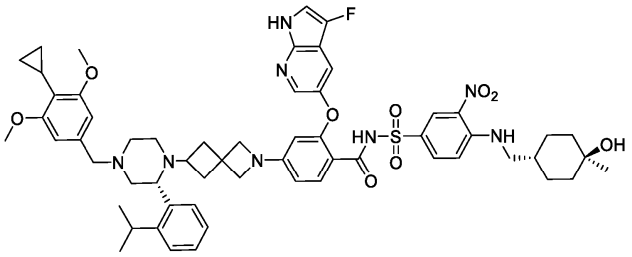
(Пример 324);



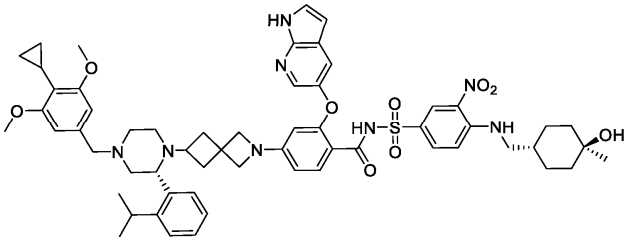
(Пример 325);



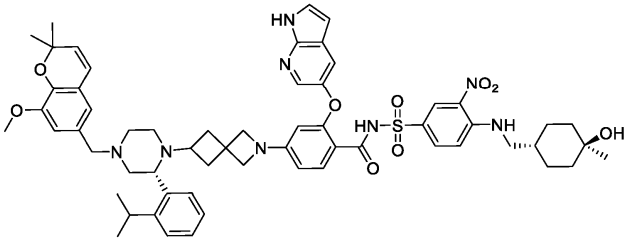
(Пример 326);



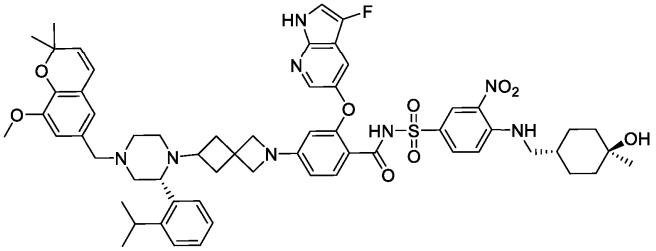
(Пример 327);



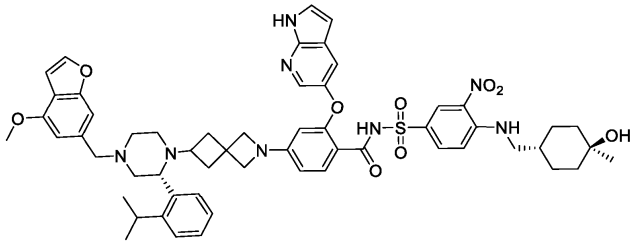
(Пример 328);



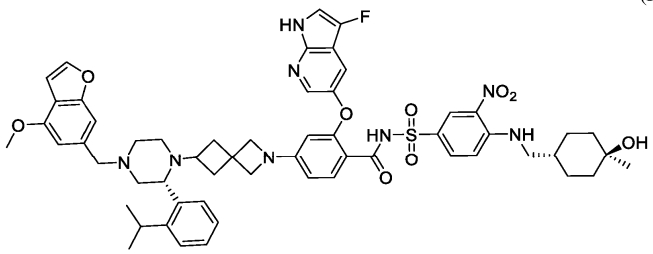
(Пример 329);



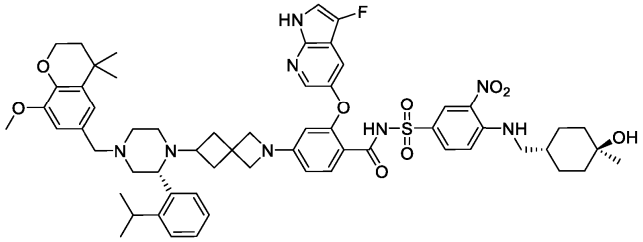
(Пример 330);



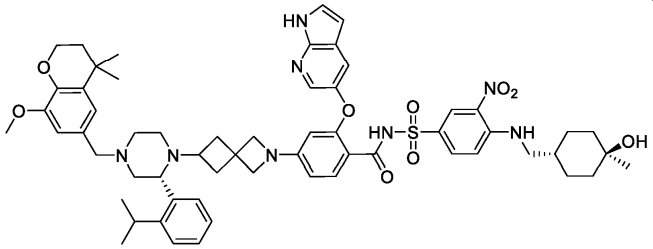
(Пример 331);



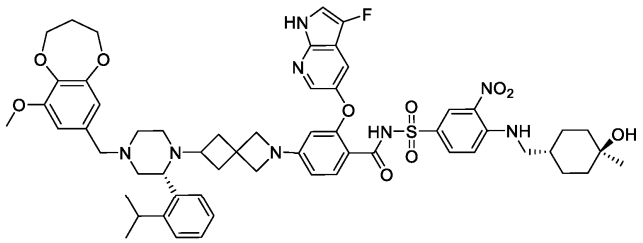
(Пример 332);



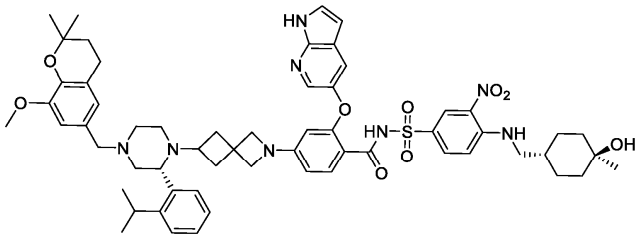
(Пример 333);



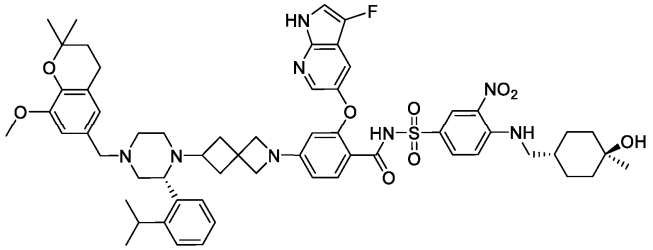
(Пример 334);



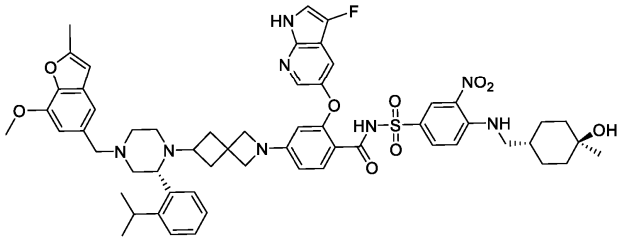
(Пример 335);



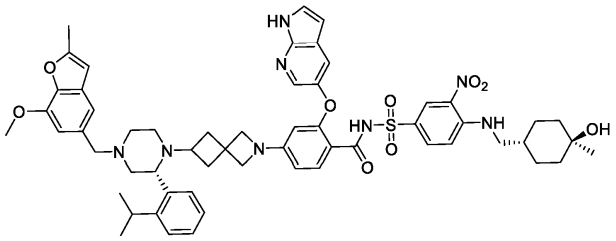
(Пример 336);



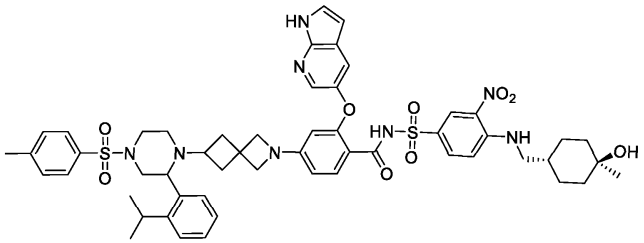
(Пример 337);



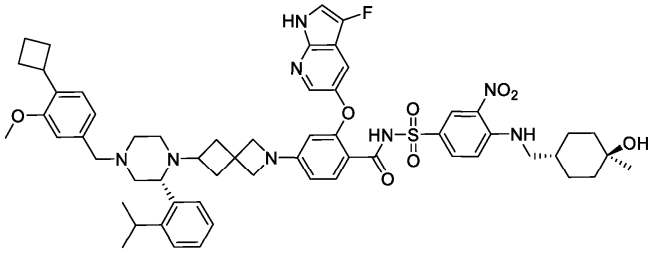
(Пример 338);



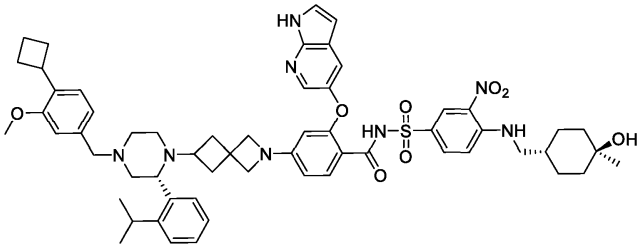
(Пример 339);



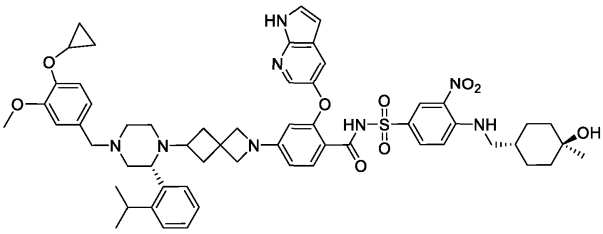
(Пример 340);



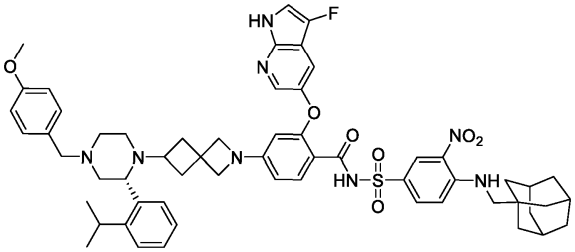
(Пример 341);



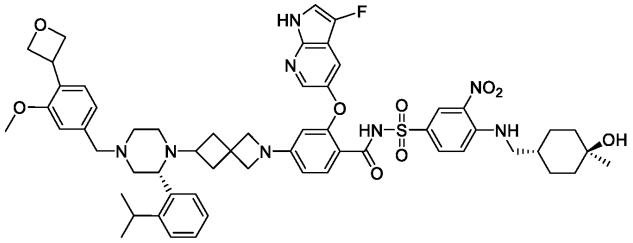
(Пример 342);



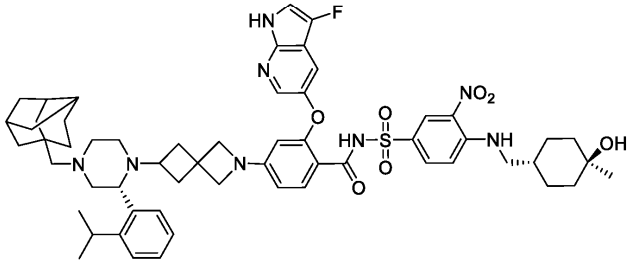
(Пример 343);



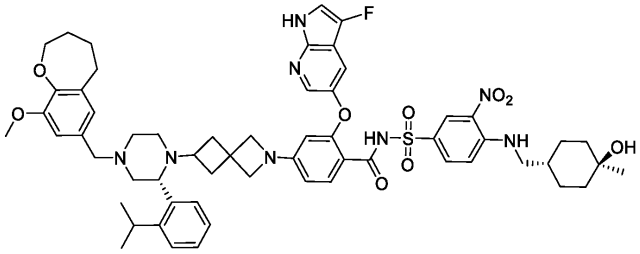
(Пример 344);



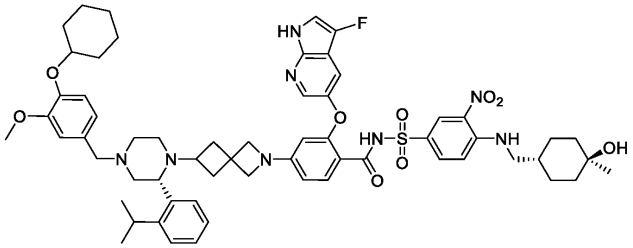
(Пример 345);



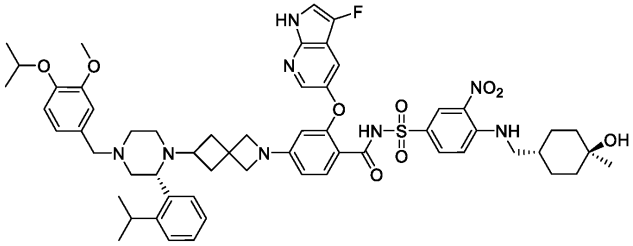
(Пример 346);



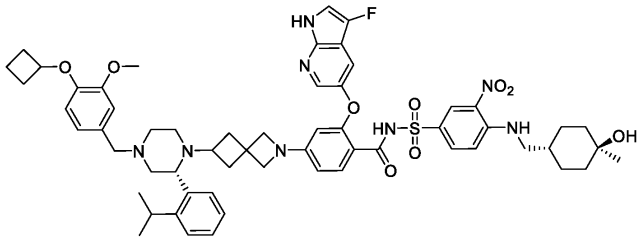
(Пример 347);



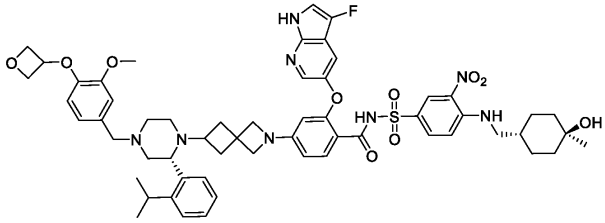
(Пример 348);



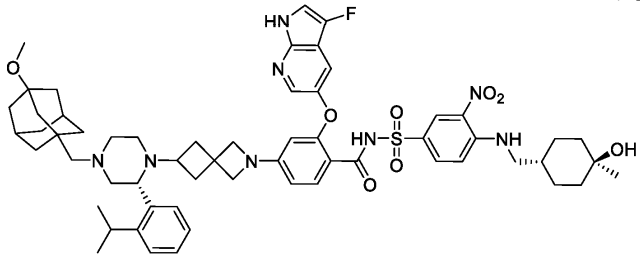
(Пример 349);



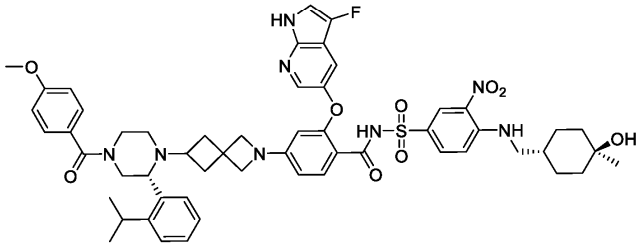
(Пример 350);



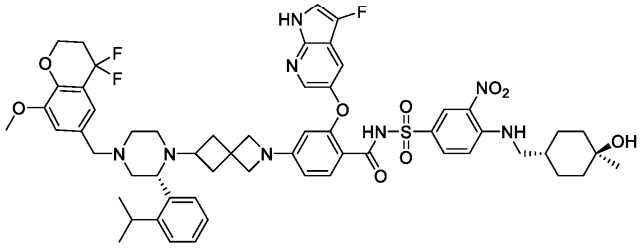
(Пример 351);



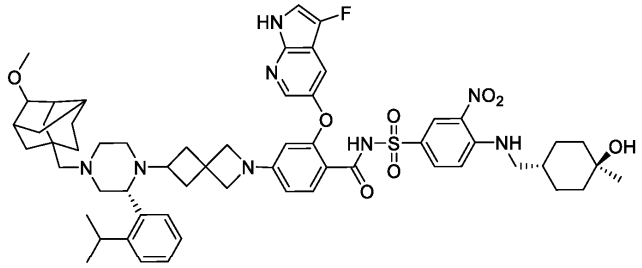
(Пример 352);



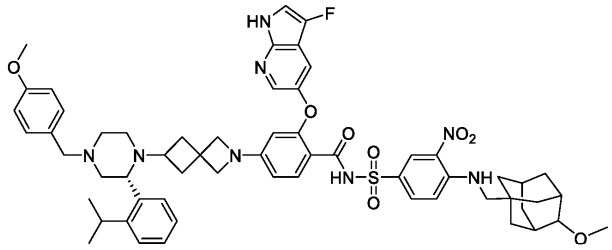
(Пример 353);



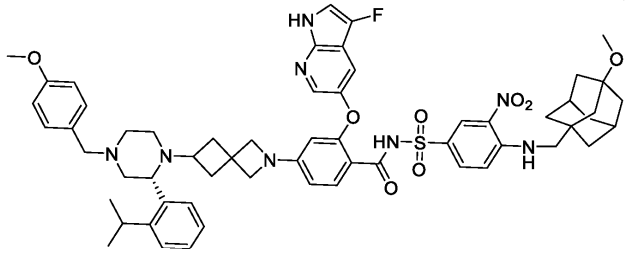
(Пример 354);



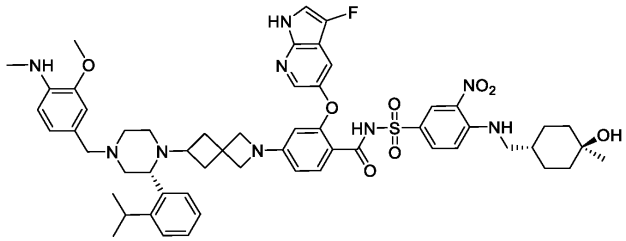
(Пример 355);



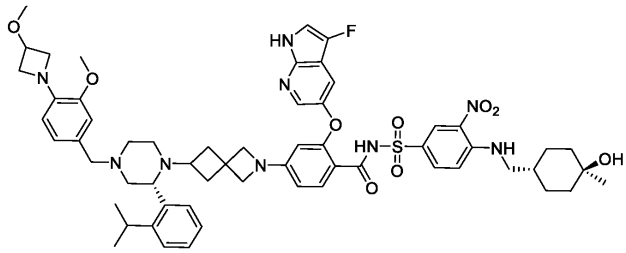
(Пример 356);



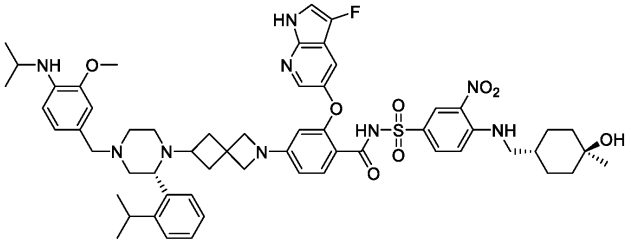
(Пример 357);



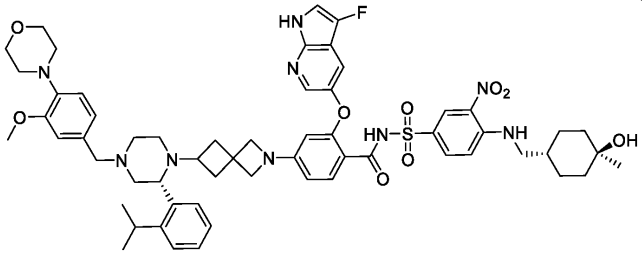
(Пример 358);



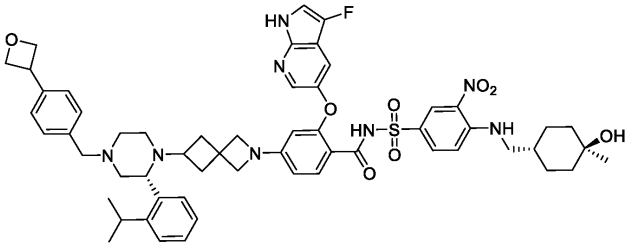
(Пример 359);



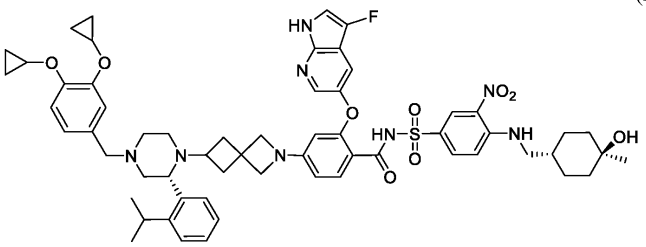
(Пример 360);



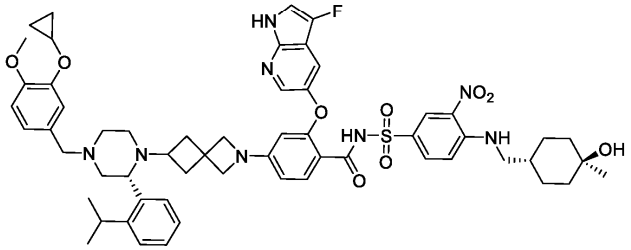
(Пример 361);



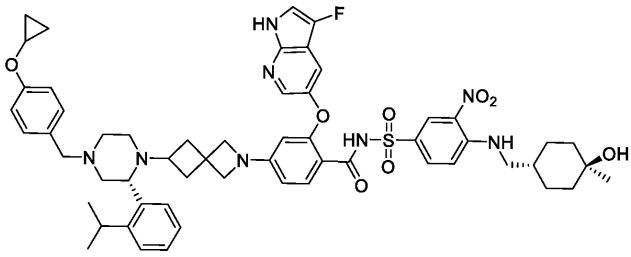
(Пример 362);



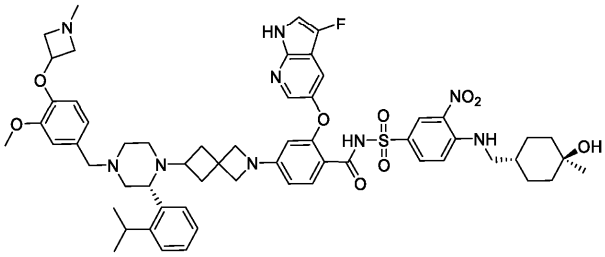
(Пример 363);



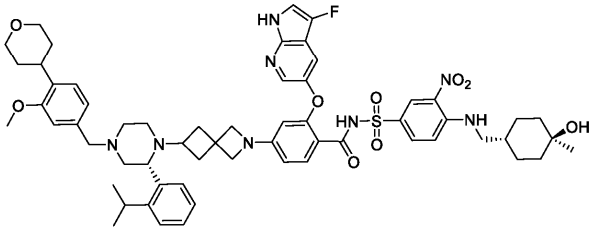
(Пример 364);



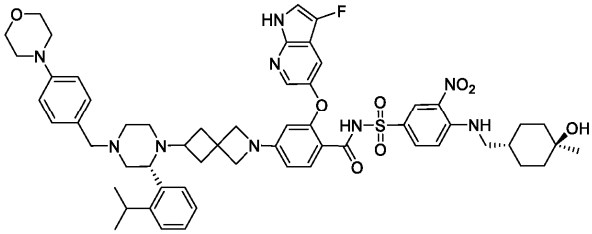
(Пример 365);



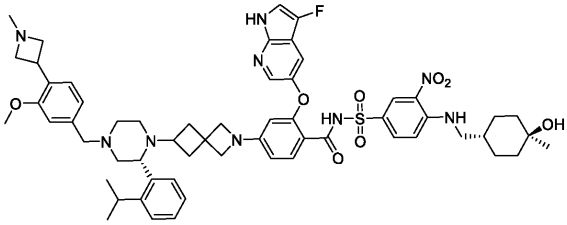
(Пример 366);



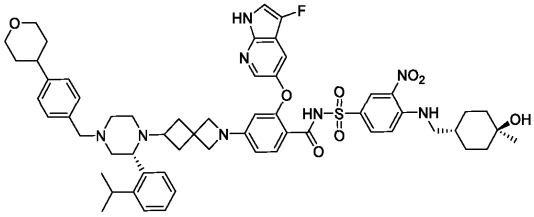
(Пример 367);



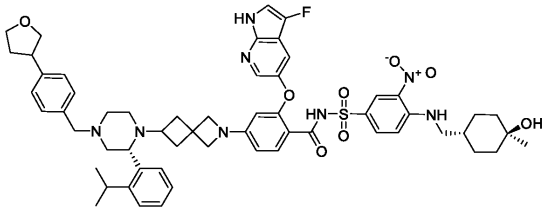
(Пример 368);



(Пример 369);



(Пример 370); и



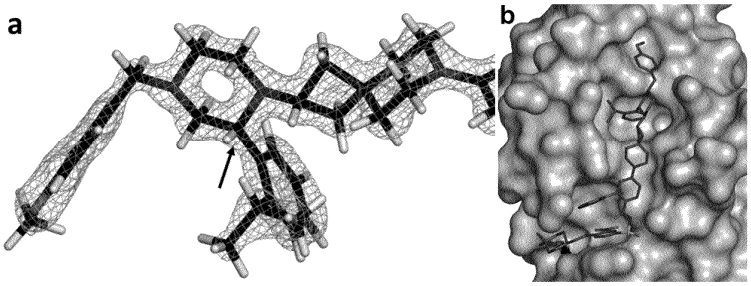
(Пример 371).

49. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-48, или его фармацевтически приемлемую соль, или его стереоизомер, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

50. Способ лечения заболевания, связанного с нарушением регуляции апоптоза, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-48, или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера.

51. Способ по п.50, где заболевание, связанное с нарушением регуляции апоптоза, представляет со-

бой нейродегенеративное состояние, пролиферативное заболевание или протромботическое состояние.

52. Способ по п.51, где заболевание, связанное с нарушением регуляции апоптоза, представляет собой пролиферативное заболевание и пролиферативное заболевание представляет собой рак.

53. Способ по любому из пп.50-52, где заболевание, связанное с нарушением регуляции апоптоза, связано с Bcl-2.