

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет імені Тараса Шевченка
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КИРИЧОК ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 547.7;577.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**«СИНТЕЗ НОВИХ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ СПИРОЦИКЛІЧНИХ
АЗЕТИДИНІВ МЕТОДОМ [2+2] ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ ТА ЇХ
ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЧНІЙ ХІМІЇ»**

102 – Хімія

Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ (О. О. Киричок)

Науковий керівник

МИХАЙЛЮК ПАВЛО КОСТЯНТИНОВИЧ

доктор хімічних наук, старший дослідник

КИЇВ – 2024

АНОТАЦІЯ

Киричок О. О. Синтез нових поліфункціональних спіроциклічних азетидинів методом [2+2] циклоприєднання та їх застосування в медичній хімії.
– Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 02.00.03 «Органічна хімія» (102 - Хімія). - Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, 2024.

Дисертація присвячена розробці препаративних методів синтезу нових мультифункціональних спіроциклічних азетидинів шляхом [2+2] циклоприєднання та їх застосуванню у розробці фармакологічних препаратів. Перший розділ дослідження описує синтез 2-заміщених азаспіро[3.3]гептанів як спіроциклічних аналогів 2-заміщених піперидинів та їх валідацію у відкритті ліків. Для синтезу цільової спіроциклічної сполуки було використано модифікацію реакції Штаудінгера між кетенами та *N*-TMS-імінами для *NH*-азетидинонів. Комерційно доступна циклобутанкарбонова кислота була легко перетворена на відповідний хлорангідрид і далі на кетен шляхом обробки DIPEA. У свою чергу бензальдегід був перетворений *in situ* на TMS-імін дією $\text{LiN}(\text{TMS})_2$. Наступна термічна реакція Штаудінгера між кетеном і TMS-іміном дала бажаний спіроциклічний азетидинон (3-феніл-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он) з виходом 81%. Подальше відновлення амідної групи дало цільовий амін (1-феніл-2-азаспіро[3.3]гептан) з виходом 76%. Обидві вихідні речовини (циклобутанкарбонова кислота і бензальдегід) – є досить недорогими і доступними реагентами, що дозволило здійснити масштабування реакції і отримати 50 г ключового аміну за один синтетичний підхід. Далі було досліджено межі застосування реакції, а саме проведено варіювання альдегідної складової перетворення: ряд як ароматичних (у тому числі гетероароматичних), так і аліфатичних альдегідів був успішно перетворений на відповідні спіроциклічні похідні. Структуру однієї з одержаних спіроциклічних похідних, а саме 1-(піридин-3-іл)-2-азаспіро[3.3]гептану було підтверджено за допомогою

рентгеноструктурного дослідження. Далі було вивчено фізико-хімічні характеристики синтезованих спіроциклічних будівельних блоків і порівняно одержані дані з даними для відповідних похідних піперидинів. Усі синтезовані спіроциклічні похідні мали належні фізико-хімічні властивості для використання у розробці ліків: вони були хімічно та метаболічно стабільними *in vitro*, мали належну ліпофільність і хорошу розчинність у воді. Для демонстрації потенціалу синтезованих спіроциклічних аналогів 2-заміщених піперидинів для розробки ліків було синтезовано спіроциклічний аналог бупівакаїну (місцевого анестетика, схваленого FDA) з залишком 2-азаспіро[3.3]гептану замість піперидину. Спіроциклічна похідна продемонструвала аналогічну тривалість, але водночас швидший початок дії *in vivo* порівняно з бупівакаїном. Крім того, спіроциклічна сполука показала дещо нижчий рівень системної токсичності у мишей *in vivo*.

Наступні дослідження присвячені розширенню раніше розробленої методології на поліфункціональні аналоги 2-заміщених піперидинів. Як ключову комерційно доступну модельну сполуку було обрано *N*-Bz-захищену піперидин-4-карбонову кислоту. Для синтезу *NH*-азетидинонів було знову використано модифікацію реакції Штаудінгера між кетенами та *N*-TMS імінами. Спочатку кислота була легко перетворена на відповідний хлорангідрид і далі на кетен. Водночас відповідний альдегід (ізобутиральдегід) був перетворений на TMS-імін *in situ* шляхом обробки LiN(TMS)₂. Наступна термічна реакція Штаудінгера між кетеном і TMS-іміном дала бажаний спіроциклічний азетидинон з виходом 64%. Відновлення обох амідних груп дією AlH₃ завершило синтез захищеного *N*-Bn-1-ізопропіл-2,7-діазаспіро[3.5]нонану з виходом 92%. Пізніше всі ці перетворення були успішно масштабовані, що дозволило отримати 20 г цільового спіроциклічного продукту за один синтетичний підхід. Логічним продовженням досліджень було вивчення меж розробленої процедури. Було проведено варіювання розміру циклів (5-, 6-, 7-членний), а також гетероатомів у циклі (O, N, S). Як партнери в реакції Штаудінгера були використані ароматичні, гетероароматичні та

аліфатичні альдегіди. Усі спіроциклічні продукти були отримані з виходами від помірних до високих (36-94%). Варто зауважити, що розроблена методологія добре спрацювала для циклічних кислот з гетероатомом у α - та γ -положенні, проте кислоти з гетероатомами в β -положенні давали лише складні суміші. Структура деяких спіроциклічних продуктів була підтверджена за допомогою рентгеноструктурного дослідження.

Наступним етапом стала модифікація деяких з одержаних спіроциклів. Зокрема було проведено окиснення атома сульфуру похідної 1-ізопропіл-7-тіа-2-азаспіро[3.5]нонану з одержанням відповідного 7,7-діоксиду. *N*-Вос-захист 5-бензил-1-ізопропіл-2,5-діазаспіро[3.4]октану і подальше розщеплення *N*-Вп гідруванням дали *N*-Вос-1-ізопропіл-2,5-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилат. Також 1-ізопропіл-2-азаспіро[3.4]окт-6-ен був у декілька стадій перетворений на аміноспирт – 7-аміно-2-етил-1-ізопропіл-2-азаспіро[3.4]октан-6-ол. Нарешті, захист *N*-Вос і наступне окиснення фуранового кільця дією $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ на сполуки 1-(фуран-2-іл)-2-азаспіро[3.4]октан та 1-(фуран-2-іл)-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан з подальшим кислотним розщепленням групи *N*-Вос дали відповідні спіроциклічні амінокислоти. Для одержаних амінокислот далі були вивчені властивостей їхніх *N*-амідних зв'язків, які є важливими характеристиками для пептидоміметиків. Експериментально було встановлено, що співвідношення *транс*-/*цис*- конформерів і відповідні швидкості взаємоперетворення є близькими для модельних похідних азетидину і піперидину. Для підтвердження цінності синтезованих будівельних блоків у розробці ліків були синтезовані спіроциклічні аналоги бупівакаїну на основі 2-азаспіро[3.4]октан-1-карбонової кислоти та 7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-карбонової кислоти. Експериментальні ADME-параметри – ліпофільність ($\log D$), розчинність у воді та метаболічна стабільність у печінці (CL_{int}) виявились дуже близькими до бупівакаїну. Водночас спіроциклічні аналоги продемонстрували значно меншу токсичність, ніж бупівакаїн. Одержані результати демонструють високу ефективність ізостеричних замінів у дизайні препарату.

Наступний розділ дослідження присвячений розробці модульного підходу до синтезу похідних 1-азаспіро[3.3]гептанів, який би дозволяв одержання сполук лише з одним замісником (одним вихідним вектором) в ядрі без додаткового (полі)заміщення. Синтез 1-азаспіро[3.3]гептану починали з комерційно доступного циклобутанону. Реакція Віттіга дала відповідний алкен, який після додавання ізоціанату Графа ($\text{ClO}_2\text{S}-\text{NCO}$) утворив спіроциклічний лактам. Далі було здійснено пошук найкращих умов відновлення лактаму з метою мінімізації побічного процесу розкриття циклу з утворенням відповідного аміноспирту. Було знайдено, що використання алану AlH_3 дозволило отримати бажаний амін 1-азаспіро[3.3]гептан із чудовим виходом 89%. Далі ключова стадія відновлення була відтворена у мультиграмовому масштабі, неочищений продукт був перетворений на відповідний гідрохлорид і виділений у вигляді білої твердої речовини з виходом 66%. Структура 1-азаспіро[3.3]гептану була підтверджена за допомогою рентгеноструктурного дослідження. Таким чином, оптимізована методика дозволила синтезувати 54 г ключової сполуки за один синтетичний підхід.

Далі було досліджено межі застосування розробленого підходу. Були випробувані різні заміщені алкени, більшість з яких були отримані за реакцією Віттіга з відповідних циклобутанонів. Було знайдено, що алкіл-, арил-, діалкіл- і бензилоксизаміщені алкени добре сумісні зі стадією циклоприєднання, що дозволило легко отримати відповідні β -лактами. Подальше відновлення давало різноманітні заміщені 1-азаспіро[3.3]гептани. При цьому лактами, що містили карбоксиметильну ($-\text{CO}_2\text{Me}$) групу були відновлені до водорозчинних аміноспиртів, які були далі *N*-захищені з утворенням *N*-Вос-аміноспиртів для полегшення виділення продуктів реакції. Подібним чином лактами, що містили нітрильну ($-\text{CN}$) групу утворювали діаміни, які далі також були перетворені на *N*-захищені ди-Вос-похідні. Слід зазначити, що всі вищезгадані продукти були отримані у грамових кількостях. У більшості випадків β -лактами утворювалися з чистотою більше 90% після стандартної обробки реакційної суміші. У міліграмовому масштабі продукти були очищені для одержання аналітичних

зразків. Однак у грамових масштабах лактами були використані безпосередньо у наступній стадії відновлення, що таким чином забезпечило вищий загальний вихід цільових 1-азаспіро[3.3]гептанів. Будову ряду похідних було підтверджено за допомогою рентгеноструктурного дослідження.

Використання заміщених алкенів дозволило урізноманітнити циклобутанове кільце 1-азаспіро[3.3]гептанів. Для функціоналізації азетидинового кільця було проведено захист 1-азаспіро[3.3]гептан-2-ону -SiMe₂t-Bu групою. Наступна обробка захищеного лактаму LDA генерувала карбаніон, який далі реагував з різними електрофілами – алкілйодидами, алкілбромідами, кетонами, Me₂S₂ – з утворенням (після зняття *N*-захисної групи) відповідних різноманітно заміщених β-лактамів. Далі були виконані модифікації ядра 1-азаспіро[3.3]гептану для отримання будівельних блоків для потреб медичної хімії. Так, окиснення за Сверном спіроциклічного аміноспирту дало *N*-Вос-аміноальдегід, який далі реагував з гліоксалем/(NH₄)₂CO₃ з утворенням 6-(1*H*-імідазол-2-іл)-1-азаспіро[3.3]гептану, а також з гідроксил-аміном з подальшим відновленням проміжного оксиму з утворенням похідної 6-(амінометил)-1-азаспіро[3.3]гептану. Окиснення спиртової групи спіроциклічного аміноспирту дією NaIO₄/RuCl₃ дало *N*-Вос-1-азаспіро[3.3]гептан-6-карбонову кислоту з виходом 76%.

Захист 1-азаспіро[3.3]гептану дією Вос₂О з подальшою обробкою *втор*-BuLi/TMEDA та додаванням сухого льоду дали унікальну амінокислоту 1-азаспіро[3.3]гептан-2-карбонову кислоту – аналог α-піпеколінової кислоти.

Далі було досліджено експериментальні фізико-хімічних властивості ряду одержаних заміщених 1-азаспіро[3.3]гептанів. Було знайдено, що у досліджуваних субстратах основність атома нітрогену була майже ідентичною з основністю піперидину, підкреслюючи таким чином потенціал 1-азаспіро[3.3]гептану для заміни піперидину в біохімічному контексті.

Для вивчення впливу заміни піперидинового кільця на 1-азаспіро[3.3]гептановий скелет було одержано модельний амід [1,1'-біфеніл]-4-іл(1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл)метанон і порівняно його з аналогами на основі

піперидину та ізомерного 2-азаспіро[3.3]гептану. Було показано, що заміна піперидинового кільця на його біциклічні аналоги призводить до зменшення розчинності у воді. Під час оцінки впливу заміни піперидинового кільця біциклічними аналогами на ліпофільність молекул спостерігали невелике збільшення (на 0,3 одиниці) в експериментальних значеннях $\log D_{7.4}$ для спіроциклів порівняно з піперидином. Також було показано, що включення обох азаспіро[3.3]гептанів знижує метаболічну стабільність у мікросомах печінки людини порівняно з похідною піперидину.

Для підтвердження перспектив заміни піперидинового кільця на залишок 1-азаспіро[3.3]гептанового каркасу у медичних проектах, було введено цей скелет у структуру бупівакаїну. Було проведено експериментальне визначення анестезуючої активності бупівакаїну та його спіроциклічного аналога *in vivo*. Було досліджено антиноцицептивний ефект бупівакаїну та спіроциклічного аналога за допомогою тесту на рух хвостом у мишей Balb/cAnN. Спіроциклічний аналог бупівакаїну показав значну анестетичну активність *in vivo*, що створює перспективи застосування подібної ізостерної заміни у проектах з розробки лікарських препаратів.

Ключові слова: 2-азаспіро[3.3]гептан, 1-азаспіро[3.3]гептан, азетидин, піперидин, спіроциклічні будівельні блоки, біоізостери, циклоприєднання, гетероцикли.

SUMMARY

Kyrychok O. O. Synthesis of new polyfunctional spirocyclic azetidines using the [2+2]cycloaddition method and their application in medicinal chemistry. – Qualifying scientific work as manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of the Ph.D. in specialty 02.00.03 «Organic chemistry (Natural sciences)». – Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2024.

The dissertation is devoted to the development of preparative methods for the synthesis of new multifunctional spirocyclic azetidines by [2+2]cycloaddition and their application in drug discovery. The first chapter of the study describes the synthesis of 2-substituted azaspiro[3.3]heptanes as spirocyclic analogs of 2-substituted piperidines and their validation in drug discovery. A modification of the Staudinger reaction between ketenes and *N*-TMS-imines for *NH*-azetidinones was used for the synthesis of the target spirocycle. Commercially available cyclobutane carboxylic acid was readily converted to the corresponding chloro anhydride and then to the ketene by treatment with DIPEA. In turn, benzaldehyde was converted in situ to TMS-imine by $\text{LiN}(\text{TMS})_2$. A subsequent thermal Staudinger reaction between ketene and TMS-imine afforded the desired spirocyclic azetidinone (3-phenyl-2-azaspiro[3.3]heptan-1-one) in 81% yield. Further reduction of the amide group gave the desired amine (1-phenyl-2-azaspiro[3.3]heptane) in 76% yield. Both starting substances (cyclobutane carboxylic acid and benzaldehyde) are quite inexpensive and available reagents, which made it possible to scale up the reaction and obtain 50 g of the key amine in one synthetic run. Next, the scopes and limitations of the reaction were investigated, namely, the variation of the aldehyde component of the transformation was carried out: a number of aromatic, heteroatomic, and aliphatic aldehydes were successfully transformed into the corresponding spirocyclic derivatives. The structure of one of the obtained spirocyclic derivatives, 1-(pyridin-3-yl)-2-azaspiro[3.3]heptane, was confirmed by X-ray diffraction. Further, the physicochemical characteristics of the synthesized spirocyclic building blocks were investigated and the data obtained were compared with the data of the corresponding

piperidine derivatives. All synthesized spirocyclic derivatives had appropriate physicochemical properties for use in drug discovery: they were chemically and metabolically stable in vitro, had appropriate lipophilicity and good solubility in water. To demonstrate the drug discovery potential of the synthesized spirocyclic analogs of 2-substituted piperidines, a spirocyclic analog of bupivacaine (an FDA-approved local anesthetic) with a 2-azaspiro[3.3]heptane residue instead of piperidine was synthesized. The spirocyclic derivative showed a similar duration, but at the same time a faster onset of action in vivo compared to bupivacaine. In addition, the spirocyclic compound showed a slightly lower level of toxicity in mice in vivo.

The following studies are devoted to the extension of the previously developed methodology to polyfunctional analogues of 2-substituted piperidines. *N*-Bz-protected piperidine-4-carboxylic acid was chosen as a key commercially available model compound. A modification of the Staudinger reaction between ketenes and *N*-TMS imines was used for the synthesis of *NH*-azetidiones. First, the acid was easily converted to the corresponding chloride and then to ketene. At the same time, the corresponding aldehyde (isobutyraldehyde) was converted to TMS-imine in situ by treatment with LiN(TMS)₂. A subsequent thermal Staudinger reaction between ketene and TMS-imine gave the desired spirocyclic azetidione in 64% yield. Reduction of both amide groups of the compound by the action of AlH₃ completed the synthesis of protected *N*-Bn-1-isopropyl-2,7-diazaspiro[3.5]nonane with a yield of 92%. Later, all these transformations were successfully scaled up, allowing to obtain 20 g of the target spirocyclic product in one synthetic run. The continuation of the research was the study of the limits of the developed procedure. The size of the rings (5-, 6-, 7-membered) and heteroatoms in the ring (O, N, S) were varied. Aromatic, heteroaromatic and aliphatic aldehydes were used as partners in the Staudinger reaction. All spirocyclic products were obtained in moderate to high yields (36-94%). It is worth noting that the developed methodology worked well for cyclic acids with a heteroatom in the α - and γ -position, but acids with heteroatoms in the β -position gave only complex mixtures. The structure of some spirocyclic products was confirmed by X-ray diffraction.

The next stage was the modification of some of the obtained spirocycles. In particular, the sulfur atom of the 1-isopropyl-7-thia-2-azaspiro[3.5]nonane derivative was oxidized to obtain the corresponding 7,7-dioxide. *N*-Boc protection of 5-benzyl-1-isopropyl-2,5-diazaspiro[3.4]octane and subsequent cleavage of *N*-Bn by hydrogenation gave *N*-Boc 1-isopropyl-2,5-diazaspiro[3.4]octane. 1-Isopropyl-2-azaspiro[3.4]oct-6-ene was transformed in several stages into amino alcohol – 7-amino-2-ethyl-1-isopropyl-2-azaspiro[3.4]octane-6-ol. Finally, protection of *N*-Boc and subsequent oxidation of the furan ring by the action of NaIO₄/RuCl₃ on compounds 1-(furan-2-yl)-2-azaspiro[3.4]octane and 1-(furan-2-yl)-7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonane and subsequent acid cleavage of the *N*-Boc group gave the corresponding spirocyclic amino acids. For the obtained amino acids, the properties of their *N*-amide bonds, which are important characteristics for peptidomimetics, were further studied. It was experimentally established that the ratio of *trans*-/*cis*-conformers and the corresponding rates of interconversion are similar for reference derivatives of azetidine and piperidine. To confirm the value of synthesized building blocks in drug discovery, spirocyclic analogues of bupivacaine based on 2-azaspiro[3.4]octane-1-carboxylic acid and 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonane-1-carboxylic acid were synthesized. Experimental ADME parameters - lipophilicity (logD), water solubility and metabolic stability in the liver (CL_{int}) were found to be very close to bupivacaine. At the same time, spirocyclic analogues of bupivacaine showed much lower toxicity than bupivacaine. The obtained results demonstrate the high efficiency of isosteric substitutions in drug design.

The next section of the study is devoted to the development of a modular approach to the synthesis of 1-azaspiro[3.3]heptane derivatives, which would allow the preparation of compounds with only one substituent (one exit vector) in the core without additional (poly)substitution. The synthesis of 1-azaspiro[3.3]heptane was started from commercially available cyclobutanone. The Wittig reaction gave the corresponding alkene, which after addition of Graf isocyanate (ClO₂S–NCO) formed a spirocyclic lactam. Next, the search for the best conditions for the reduction of the lactam was carried out in order to minimize the side process of ring opening with the

formation of the corresponding amino alcohol. It was found that the use of the alane AlH_3 afforded the desired amine 1-azaspiro[3.3]heptane in an excellent yield of 89%. Next, the key reduction step was repeated on a multigram scale, the crude product was converted to the corresponding hydrochloride and isolated as a white solid in 66% yield. The structure of 1-azaspiro[3.3]heptane was confirmed by X-ray structural analysis. Thus, the optimized technique made it possible to synthesize 54 g of the key compound in one synthetic run.

Next, the limits of application of the developed approach were investigated. Various substituted alkenes were tested, most of which were prepared by the Wittig reaction from the corresponding cyclobutanones. Alkyl, aryl, dialkyl, and benzyloxy-substituted alkenes were found to be well compatible with the cycloaddition step, allowing easy preparation of the corresponding β -lactams. Further reduction afforded a variety of substituted 1-azaspiro[3.3]heptanes. At the same time, lactams containing a carboxymethyl ($-\text{CO}_2\text{Me}$) group were reduced to water-soluble amino alcohols, which were further *N*-protected to form *N*-Boc-amino alcohols to facilitate the isolation of reaction products. Similarly, lactams containing a nitrile ($-\text{CN}$) group formed diamines, which were also further converted to *N*-protected di-Boc derivatives. It should be noted that all the above-mentioned products were obtained in gram quantities. In most cases, β -lactams were formed with a purity of more than 90% after standard work-up of the reaction mixture. On a milligram scale, the products were purified to obtain analytical samples. However, on a gram scale, the lactams were used directly in the next reduction step and thus provided a higher overall yield of the target 1-azaspiro[3.3]heptanes. The structure of a series of derivatives was confirmed by X-ray diffraction.

The use of substituted alkenes made it possible to diversify the cyclobutane ring of the 1-azaspiro[3.3]heptanes. To diversify the azetidine ring, 1-azaspiro[3.3]heptan-2-one was protected with a $-\text{SiMe}_2t\text{Bu}$ group. Subsequent LDA treatment of the protected lactam generated a carbanion, which then reacted with various electrophiles – alkyl iodides, alkyl bromides, ketones, Me_2S_2 – with the formation (after removal of the *N*-protecting group) of the corresponding variously

substituted β -lactams. Further, modifications of the 1-azaspiro[3.3]heptane core were performed to obtain building blocks for medicinal chemistry needs. Thus, Swern oxidation of spirocyclic aminoalcohol gave *N*-Boc aminoaldehyde, which further reacted with glyoxal/(NH₄)₂CO₃ to form 6-(1*H*-imidazol-2-yl)-1-azaspiro[3.3]heptane, as well as with hydroxylamine followed by reduction of the intermediate oxime with the formation of the 6-(aminomethyl)-1-azaspiro[3.3]heptane derivative. Oxidation of the alcohol group of spirocyclic aminoalcohol under the action of NaIO₄/RuCl₃ gave *N*-Boc 1-azaspiro[3.3]heptane-6-carboxylic acid with a yield of 76%. Protection of 1-azaspiro[3.3]heptane by Boc₂O followed by treatment of *sec*-BuLi/TMEDA and the addition of dry ice yielded a unique amino acid 1-azaspiro[3.3]heptane-2-carboxylic acid – an analogue of α -pipecolic acid.

Further, the experimental physicochemical properties of a number of substituted 1-azaspiro[3.3]heptanes obtained were investigated. It was found that in the studied compounds, the basicity of the nitrogen atom was almost identical to that of piperidine, thus emphasizing the potential of 1-azaspiro[3.3]heptane to replace piperidine in a biochemical context.

To study the influence of piperidine ring substitution on the 1-azaspiro[3.3]heptane skeleton, a model amide [1,1'-biphenyl]-4-yl(1-azaspiro[3.3]heptan-1-yl)methanone was used and compared with its analogues based on piperidine and isomeric 2-azaspiro[3.3]heptane. It was shown that the replacement of the piperidine ring with its bicyclic analogues leads to a decrease in solubility in water. When evaluating the effect of replacing the piperidine ring with bicyclic analogues on the lipophilicity of molecules, a small increase (by 0.3 units) was observed in the experimental values of log*D*_{7.4} for spirocycles compared to piperidine. Incorporation of both azaspiro[3.3]heptanes was also shown to decrease metabolic stability in human liver microsomes compared to the piperidine derivative.

To confirm the prospects of replacing the piperidine ring with the remainder of the 1-azaspiro[3.3]heptane skeleton in medical projects, this skeleton was introduced into the structure of bupivacaine. An experimental determination of the anesthetic activity of bupivacaine and its spirocyclic analogue in vivo was carried

out. The antinociceptive effect of bupivacaine and a spirocyclic analogue was investigated using the tail-flick test in mice Balb/cAnN. The spirocyclic analogue of bupivacaine has shown significant anesthetic activity in vivo, which creates prospects for the use of such isosteric substitution in drug discovery projects.

Keywords: 2-azaspiro[3.3]heptane, 1-azaspiro[3.3]heptane, azetidine, piperidine, spirocyclic building blocks, bioisosteres, cycloaddition, heterocycles.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в міжнародних журналах

1. **Kirichok A. A.**, Shton I., Kliachyna M., Pishel I., Mykhailiuk P. K. 1-Substituted 2-Azaspiro[3.3]heptanes: Overlooked Motifs for Drug Discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56(30), 8865–8869. (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз рентгеноструктурних, розрахункових та спектральних даних, доведення будови одержаних сполук*).
2. **Kirichok A. A.**, Tkachuk H., Kozyriev Y., Shablykin O., Datsenko O., Granat D., Yegorova T, Bas J., Semirenko V, Pishel I., Kubyshkin V., Lesyk D., Klymenko-Ulianov O., Mykhailiuk P. K. 1-Azaspiro[3.3]heptane as Bioisostere of Piperidine. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, 62(51), e202311583. (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз рентгеноструктурних, розрахункових та спектральних даних, доведення будови одержаних сполук*).
3. **Kirichok A. A.**, Yegorova T. V. Functionalized Derivatives of 2-azaspiro[3.3]heptane-1-carboxylic Acid and 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonane-1-carboxylic Acid for Drug Design. *Fr.-Ukr. J. Chem.*, **2023**, 11(2), 31-38. (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук*).

Тези доповідей на конференціях

1. Chalyk B. A., **Kirichok A. A.**, Denisenko O., Druzhenko T., Mykhailiuk P. K. Rapid access to novel multifunctional spirocyclic cores for drug discovery. International Symposium on Medicinal Chemistry, book of abstracts, Aug. 28 – Sep. 1, 2016.

2. Chalyk B. A., Isakov A., Butko M. V., Hrebenuk K., Savich O. V., Kucher O. V., Gavrilenko K. S., Druzhenko T., Yarmolchuk V. S., **Kirichok A. A.**, Chernykh A., Granat D., Fominova K., Mykhailiuk P. K. Rapid access to novel multifunctional spirocyclic cores for drug discovery. International Symposium on Synthesis and Catalysis, book of abstracts, Sept. 5-8, 2017.
3. Kolodiazna O., **Kirichok A.**, Tkachuk H., Kozyriev Y., Shablykin O., Datsenko O., Granat D., Yegorova T, Bas J., Semirenko V, Pishel I., Kubyshkin V., Lesyk D., Klymenko-Ulianov O., Mykhailiuk P. Novel calss of piperidine bioisosters. SCF Chemical Biology Symposium 2024, Abstract book; Jan. 24 - 26, 2024.
4. **Kirichok A.**, Tkachuk H., Kozyriev Y., Shablykin O., Datsenko O., Granat D., Yegorova T, Bas J., Semirenko V, Pishel I., Kubyshkin V., Lesyk D., Klymenko-Ulianov O., Mykhailiuk P. Kos I. Novel calss of piperidine bioisosters. RICT 2023 57th International Conference on Medicinal Chemistry, book of abstracts,; July 5-7, 2023.
5. **Киричок О.О.**, Єгорова Т.В., Михайлюк П.К. Синтез нових функціоналізованих 1-азаспіро[3.3]гептанів методом [2+2]цикло-приєднання. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2023. С. 50–52.

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. СПІРОЦИКЛІЧНІ АЗЕТИДИНИ У РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ (літературний огляд)	22
1.1. Вступ	22
1.2. Спіроциклічні азетидини як ізостери піперидину	24
1.3. Синтез та біологічна активність азетидинів	26
РОЗДІЛ 2. 1-ЗАМІЩЕНІ 2-АЗАСПРО[3.3]ГЕПТАНИ	38
РОЗДІЛ 3. ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНІ СПІРОЦИКЛІЧНІ АЗЕТИДИНИ	46
РОЗДІЛ 4. 1-АЗАСПРО[3.3]ГЕПТАН І ЙОГО ПОХІДНІ	57
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	74
5.1. Загальна інформація	74
5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2	74
5.3. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3	86
5.4. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 4	104
ВИСНОВКИ	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	157
ДОДАТКИ	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Bn	бензил (benzyl)
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбоніл (<i>tert</i> -butoxycarbonyl)
cat.	каталізатор (catalyst)
Bz	бензилоксикарбоніл (benzyloxycarbonyl)
CDI	1,1'-карбонілдіімідазол (1,1'-carbonyldiimidazole)
DIPEA	<i>N,N</i> -діізопропілетиламін (<i>N,N</i> -diisopropylethylamine)
DMP	перйодат Десса – Мартіна (Dess–Martin periodinane)
IBCF	ізобутилхлороформіат (isobutyl chloroformate)
LDA	літій діізопропіламід (lithium diisopropylamide)
LiHMDS	літій гексаметилдисилазид, літій біс(триметилсиліл)амід (lithium hexamethyldisilazide, lithium bis(trimethylsilyl)amide)
MCPBA	<i>meta</i> -хлоропербензойна кислота (3-chloroperbenzoic acid)
MTBE	метил- <i>tert</i> -бутиловий етер (methyl <i>tert</i> -butyl ether)
NCS	<i>N</i> -хлоросукцинімід (<i>N</i> -chlorosuccinimide)
rt	кімнатна температура (room temperature)
Tf	трифліл, трифлуорометансульфоніл (triflyl, trifluoromethanesulfonyl)
TFA	трифлуороцтова кислота (trifluoroacetic acid)
TEA	триетиламін (triethylamine)
TMS	триметилсиліл (trimethylsilyl)
ДМСО, DMSO	диметилсульфоксид (dimethyl sulfoxide)
ДМФА, DMF	диметилформамід (dimethylformamide)
м. ч.	мільйонна частка
РСД	рентгеноструктурне дослідження
THF	тетрагідрофуран (tetrahydrofuran)
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Піперидини є одними з найважливіших структурних фрагментів для розробки лікарських препаратів і відіграють значну роль у фармацевтичній промисловості. Їхні похідні присутні у більш ніж двадцяти класах фармацевтичних препаратів, а також алкалоїдів. Фрагмент піперидину наявний у складі молекул понад 70 препаратів, схвалених FDA. У сучасному відкритті ліків високопродуктивний скринінг дозволяє генерувати багатообіцяючі сполуки-лідери, які, однак, можуть мати далеко не ідеальні ADMET-властивості (ADMET – absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity: абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність). У процесі оптимізації сполуки-лідера значну увагу приділяють налаштуванню різноманітних структурних характеристик для покращання фізико-хімічних властивостей молекул, таких як основність, ліпофільність, розчинність тощо. На цьому етапі ефективним підходом є заміна центрального каркасу спіроциклом, що дозволяє отримати непланарну конформаційно жорстку структуру з покращеною тривимірністю. Тетраедрична природа спіроциклічного атома карбону надає цим молекулам чітко визначене тривимірне просторове розташування, що сприяє специфічному зв'язуванню спіроциклічних сполук з біологічними мішенями. Так, спіроциклічні азетидини, а саме азаспіро[3.3]гептани є важливими біоізостерами піперидинів, що мають порашений фармакокінетичний профіль і в останні роки знаходять все ширше застосування у проектах з розробки лікарських препаратів. Проте подібна біоізостерна заміна часто пов'язана зі збільшенням синтетичних зусиль, що є наслідком підвищення кількості стадій синтетичної послідовності, створення нових стереоцентрів або необхідності застосування складних синтетичних процедур. Отже, на сьогодні існує необхідність розробки загальних і доступних масштабованих підходів до синтезу (полі)функціоналізованих спіроциклічних азетидинових будівельних блоків, що створить можливості дослідження нового хімічного простору для медичної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка відповідно до тематичного плану науково-дослідних робіт 22БФ037-05 «Орбітально контрольовані реакції карбо- і гетероциклів для медичної хімії та сталого розвитку» (Державний реєстраційний номер 0122U001810), 24БФ037-04 «Хемо, регіо- та стереоселективні реакції для контрольованого синтезу біологічно активних сполук» (Державний реєстраційний номер 0124U001470) та 23ДФ037-02 «Розробка нових анестезуючих засобів» (Державний реєстраційний номер 0123U102747).

Мета і завдання дослідження. Розробка доступних і ефективних підходів до одержання (полі)функціоналізованих спіроциклічних азетидинів.

Завдання дослідження:

- розробка препаративних методів синтезу спіроциклічних будівельних блоків ряду 1-азаспіро- та 2-азаспіро[3.3]гептану;
- з'ясування та розширення меж застосування розроблених процедур;
- подальша функціоналізація отриманих похідних;
- вивчення можливості біоізостерної заміни піперидинового фрагмента відомого лікарського препарату бупівакаїну каркасами 1-азаспіро- та 2-азаспіро[3.3]гептанів.

Об'єкти дослідження: (полі)функціоналізовані спіроциклічні азетидини.

Предмет дослідження: масштабовані загальні синтетичні підходи до (полі)функціоналізованих спіроциклічних азетидинів та їхні фізико-хімічні властивості.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , двомірна спектроскопія ЯМР, мас-спектрометрія, рентгено-структурні дослідження, хроматографія, біохімічні дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Здійснено синтез нових функціоналізованих будівельних блоків на основі 1-азаспіро- та 2-азаспіро-

[3.3]гептану для біоізостерної заміни піперидину у медичних проектах з розробки лікарських препаратів.

Проведено експериментальне визначення ключових фізико-хімічних параметрів для ряду модельних спіроциклічних сполук і здійснено порівняння отриманих даних з відповідними похідними піперидину. Модельні амідні, синтезовані на основі одержаних спіроциклічних будівельних блоків, продемонстрували належні ADMET властивості у порівнянні з відповідними похідними піперидину. Розроблені підходи дозволили синтезувати спіроциклічні аналоги відомого анестетика бупівакаїну та дослідити їх анальгетичну активність.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено ефективний доступний підхід до швидкого мультиграмового синтезу ряду 1-заміщених 2-азаспіро[3.3]гептанів.

Розроблено двостадійний практичний синтез (полі)функціональних спіроциклічних азетидинів, виходячи з циклічних (п'яти, шести та семичленних, у тому числі з гетероатомами S, N, O) аліфатичних кислот та альдегідів, де ключовим етапом є термічна [2+2]-циклоконденсація азетидинонів за Штаудінгером.

Розроблено ефективний підхід до масштабованого синтезу функціоналізованих будівельних блоків на основі 1-азаспіро[3.3]гептану шляхом взаємодії ізоціанату Графа з заміщеними алкенами з наступним відновленням амідної функції.

Одержані експериментальні дані досліджень анальгетичної активності ряду спіроциклічних амідів на основі азетидинових будівельних блоків вказують на перспективність біоізостерної заміни піперидинів спіроциклічними азетидиновими аналогами для оптимізації розробки лікарських препаратів.

Апробація матеріалів дисертації. Результати досліджень представлено на науково-практичних конференціях:

XXXVIII наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії (м. Київ, 15-16 червня 2023 р.);

XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (Manchester, UK, August 28 - September 1, 2016);

International Symposium on Synthesis and Catalysis (ISySyCat2017) (Evora, Portugal, September 5-8, 2017);

SCF Chemical Biology Symposium 2024 (Orsay, France, January 24-26, 2024);

RICT 2023 57th International Conference on Medicinal Chemistry (Lille, France, July 5-7, 2023).

Публікації за темою дисертації. Оpubліковано 3 статті у провідних міжнародних фахових журналах та 5 тез доповідей на наукових конференціях.

Особистий внесок здобувача. Літературний пошук за темою дисертації, основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та доведення будови одержаних сполук здійснено безпосередньо автором. Постановку завдання, обговорення, інтерпретацію та узагальнення результатів дослідження, систематизацію літературних даних проведено разом з науковим керівником та на окремих етапах роботи – з канд. хім. наук Єгоровою Т. В. та Кубишкіним В. С. Синтез частини сполук було проведено разом з канд. хім. наук Гранатом Д. С., канд. хім. наук Шабликіним О. В., Ткачуком Г. В., Козирєвим Є. К., Даценко О. П. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співробітництві з канд. хім. наук Шишкіною С. В. Біохімічні дослідження проведено за участі докт. мед. наук Пішель І. М., канд. біол. наук Штонь І. О., Лесика Д. С., Клименко-Ульянова О. О.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 186 сторінках і складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, переліку використаних джерел (190 найменувань) та додатків. Робота містить 19 рисунків та 9 таблиць.

РОЗДІЛ 1. СПИРОЦИКЛІЧНІ АЗЕТИДИНИ У РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ (літературний огляд)

1.1. Вступ

Процес розробки фармацевтичних препаратів в останнє десятиріччя відзначений появою нових концепцій, таких як *Escape from Flatland* [1] та *Scaffold Hopping* [2]. Незважаючи на новизну, ці концепції швидко завоювали значну увагу наукової спільноти, оскільки вони дають змогу досить гнучко налаштовувати фізико-хімічні властивості перспективних для фармацевтики сполук. Зокрема, за результатами первинного скринінгу, сполука може виявитися багатообіцяючою з точки зору біологічної активності, у той час як її основні фармакокінетичні критерії (ADMET) виявляться неідеальними. У цьому випадку оптимізація фізико-хімічних властивостей може бути реалізована шляхом незначних структурних змін у скаффолді, які не вплинуть значною мірою на біологічну активність [3–6]. Реалізація такої концептуальної стратегії базується, поміж іншого, на створенні нових тривимірних насичених блоків, що можуть виступати «сурогатами» відомих ключових структурних елементів біоактивних молекул.

Вже довгий час у фармацевтичних дослідженнях використовують велику кількість сполук, що містять насичені шести- та п'ятичленні цикли [7–9]. У той же час, чотиричленні цикли тільки починають привертати увагу дослідників у цій галузі. Зокрема, пошук у хімічних базах даних *Reaxys* та *SciFinder* демонструє експоненційне збільшення кількості молекул з чотиричленими циклами, в основному представлених у патентах. Спектр переваг таких фрагментів включає як структурну новизну, так і покращені фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості. Це змушує наукову спільноту переглядати, удосконалювати, або винаходити нові стратегії синтезу молекул, що містять чотиричленні цикли та методи введення їх у більш складні молекули.

Особливий клас структур, який привертає все більшу увагу хіміків в останній час – це спіроциклічні сполуки, що містять чотиричленний цикл. Перспективність таких блоків очевидна, навіть попри те, що їх синтез є

малодослідженою галуззю органічної хімії. Їх використання надає можливості для створення нових класів препаратів-кандидатів у лікарські препарати, які є принципово відмінними від інтенсивно досліджуваних протягом останніх п'яти десятиліть.

Стрімкий розвиток медичної хімії, що відбувався останнім часом, був би неможливий без широкого масиву доступних будівельних блоків, серед яких набір функціоналізованих гетероциклів та аренів. Безумовно, вражаючи досягнення у дизайні лікарських препаратів в останній час постійно підживлювалися відповідними відкриттями у синтетичній хімії та протеоміці, де паралельний розвиток металокомплексних каталізаторів реакцій сполучення та молекулярного докінгу став справжнім локомотивом галузі. Тим не менш, процес узагальнення скринінгових бібліотек та баз даних привів до того, що розробка суттєво нових молекулярних фрагментів в рамках існуючого набору інструментів стала досить проблематичною. Вивчення нових будівельних блоків, до яких, безумовно, належать і спіроциклічні модулі, відкриває нові шляхи у цьому напрямку, особливо коли пошук нових структур тісно пов'язаний з оцінкою супутніх молекулярних властивостей. Дослідження цього класу сполук відкриває нові перспективи, пропонуючи розширений набір інструментів для покращення, зміни та підлаштування фізико-хімічних властивостей, таких як ліпофільність, кислотно-основні властивості замісників, розчинність у воді та стабільність проти метаболічної деградації. Введення спіроциклів забезпечує перехід до більш щільних і жорстких молекул, особливо якщо вони містять малі цикли (циклобутани, оксетати, азетидини та тіетани).

Порівняння спіроциклічних скафолдів зі структурами, які знаходилися в центрі уваги при розробці ліків в останні три десятиліття, розкриває деякі цікаві відмінності. Типові ароматичні або гетероароматичні структури, будучи плоскими за просторовою будовою (у медичній хімії такі фрагменти прийнято позначати терміном «flatland», тобто рівнина), вимагають введення певних замісників для заповнення третього виміру [1]. Натомість, геометрична будова спіроциклу така, що вихідні вектори власне циклічного фрагмента заселяють

третій вимір (рис. 1.1). Це дозволяє значною мірою розширити доступний набір векторизацій. У поєднанні з іншими стратегіями, такими як цільова та відкладена доставка (*targeted and timed delivery*) це дає змогу використовувати збільшений діапазон багатовимірних можливостей фармацевтичної хімії.

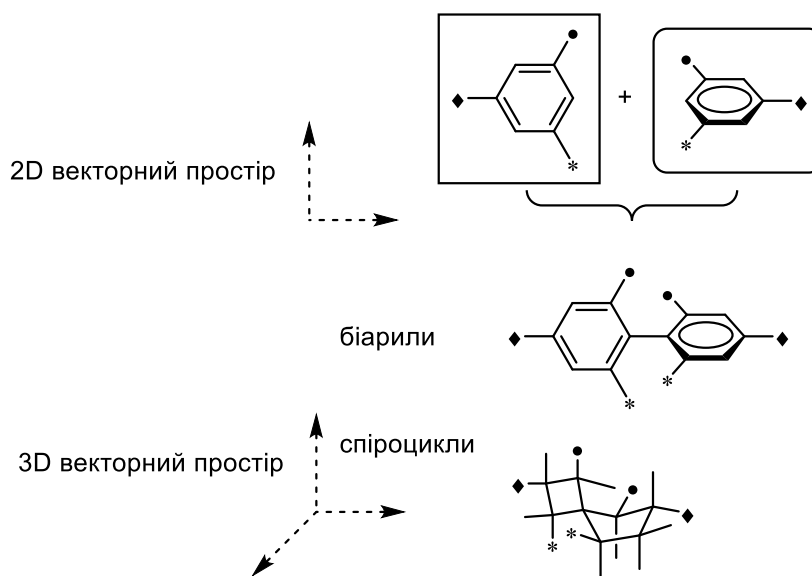


Рис. 1.1. Схематичне порівняння звичайного біарилу та спіро[3.4]октану

1.2. Спіроциклічні азетидини як ізостери піперидину

Піперидинове кільце входить до трійки найбільш розповсюджених фрагментів у медичній хімії [10, 11] і на сьогодні міститься у структурі понад 70 препаратів [12]. У 2010 р. Мюллер і Каррейра продемонстрували високий потенціал азаспіроциклів як будівельних блоків для відкриття ліків [13]. Зокрема, незаміщений 2-азаспіро[3.3]гептан був запропонований як аналог піперидину, що має покращену розчинність у воді. Протягом останнього десятиліття 2-азаспіро[3.3]гептани з'явилися щонайменше в 100 дослідницьких рукописах, 500 патентів і 7000 нових сполуках. На сьогодні концепція заміни піперидину у біоактивних сполуках на каркас 2-азаспіро[3.3]гептану стала загальноприйнятою [14–17]. Різноманітні фармацевтичні компанії широко використовують ці модулі для відкриття ліків, що знаходить відображення в зростанні кількості відповідних патентів (рис. 1.2 та рис. 1.3) [18–31].

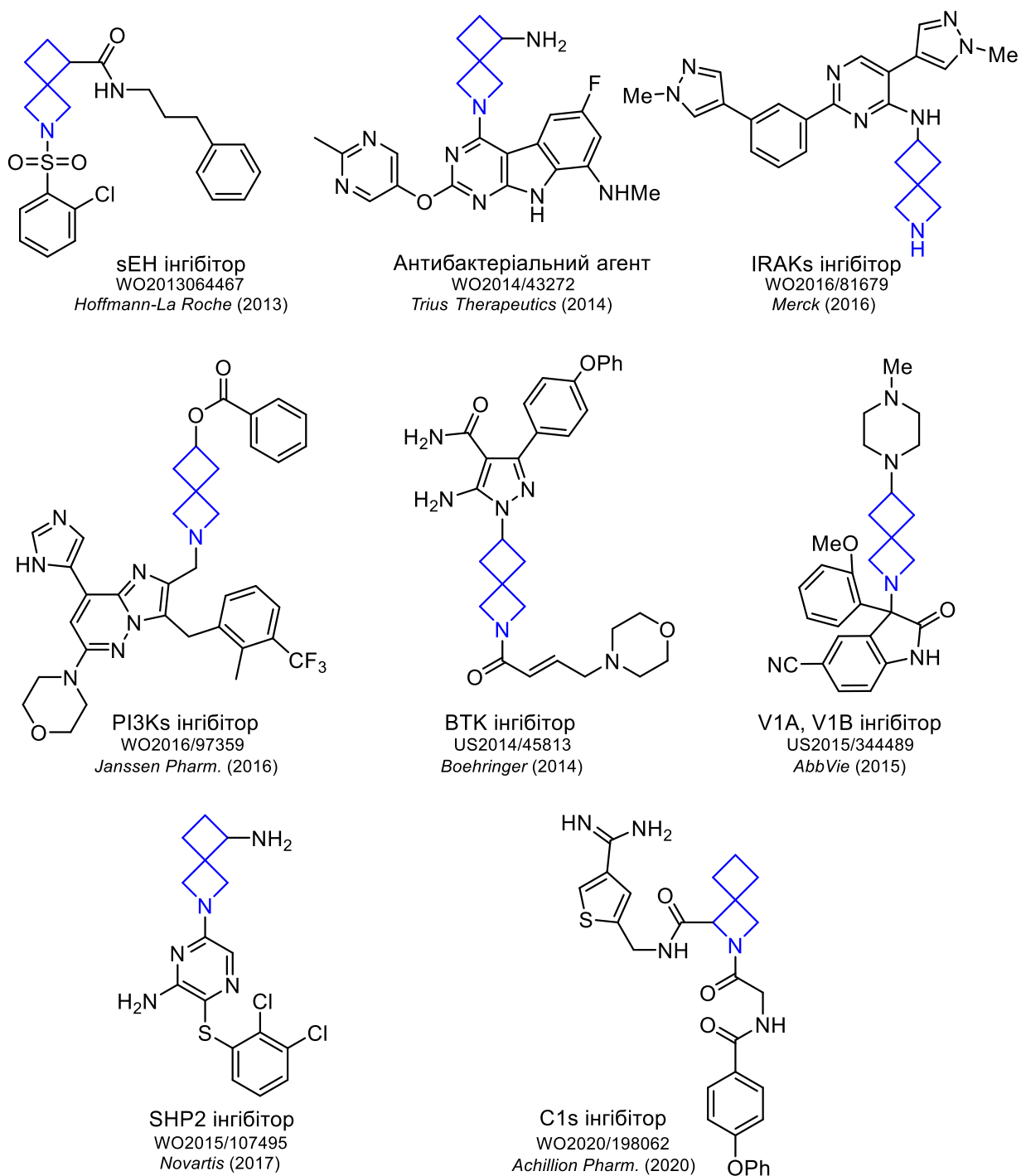


Рис. 1.2. Біологічно активні спіроциклічні аналоги заміщених піперидинів

Наприклад, ряд відносно нових робіт демонструє, що введення саме оксетанового або азетидинового фрагмента до молекули значно знижує ліпофільність та амфифільність молекули, а також підвищує водорозчинність. Особливо цікавими в контексті використання чотиричленних циклів при розробці біологічно активних сполук є роботи наукової групи Еріка М. Каррейри [13, 14, 32, 33]. Так, було продемонстровано, що гетерозаміщені

спіро[3.3]гептани з топологічною C_2 симетрією (рис. 1.4) можуть виступати фармакологічними «сурогатами» піперазинів, піразинів, а також морфолінів і тіоморфолінів, маючи при цьому набагато кращі фармакокінетичні властивості.

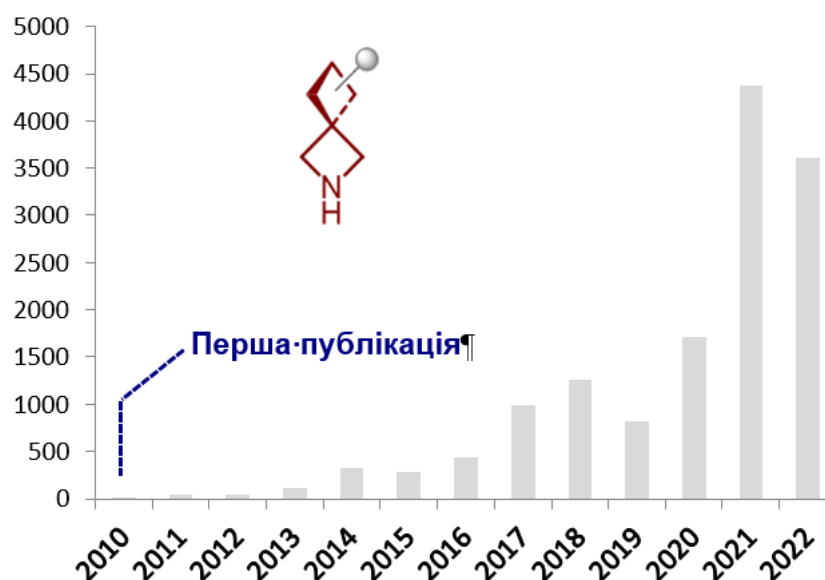


Рис. 1.3. Щорічна кількість описаних сполук з фрагментом 2-азаспіро[3.3]гептану (за даними бази Reaxys)

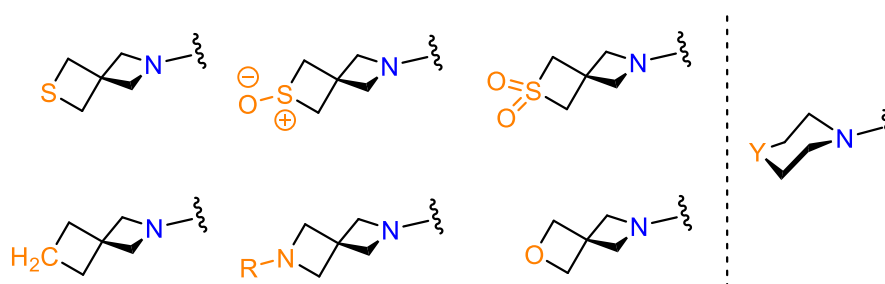


Рис. 1.4. Гетерозаміщені спіро[3.3]гептани як біоізостери шестичленних циклів

1.3. Синтез та біологічна активність азетидинів

У той же час, певні синтетичні труднощі накладають обмеження на подальші дослідження спіросполук, що містять чотиричленні гетероцикли. У ряді оглядових робіт автори сходяться на думці, що підходи до синтезу азетидинів та оксетанів розроблені та узагальнені набагато слабше порівняно з

їх п'яти- та шестичленними аналогами. З огляду на те, що дана робота присвячена у першу чергу дослідженню спіроциклічних азетидинів, доцільно було б зупинитися на відомих стратегіях їх синтезу.

Отже, азетидин – це чотиричленний нітрогеновмісний гетероцикл, який є аналогом циклобутану [34–37]. Особливості хімічної поведінки азетидинів обумовлені напруженням циклу, що дорівнює приблизно 25,4 ккал/моль (рис. 1.5) [38]. Значення циклічного напруження знаходиться між відповідним значенням для менш стабільних азиридинів та стабільних, проте менш реакційноздатних піролідинів та піперидинів. Це робить азетидини привабливими синтонами для функціоналізації шляхом розриву зв'язку σ -C–N.

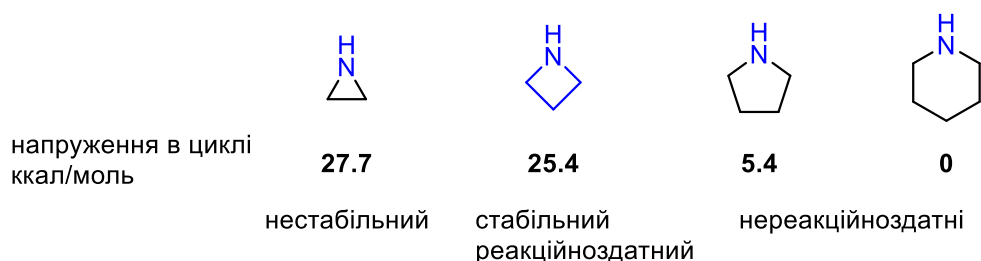


Рис. 1.5. Напруження в циклах азетидину та його гомологах

Крім того, унікальний чотиричленний циклічний фрагмент азетидину, що містить полярний основний атом нітрогену, є важливим структурним фрагментом у медичній хімії та зустрічається в багатьох біоактивних молекулах [39–41] і природних продуктах [42–45]. До прикладів таких сполук можна навести азельнідипін – антигіпертензивний блокатор кальцієвих каналів, кобіметиніб – мітоген-активований інгібітор протеїнкінази або ксимелагатран – пероральний антикоагулянт. Широко розповсюджена у складі вищих рослин метало-хелатна азетидинвмісна сполука нікотианамін відіграє ключову роль у гомеостазі металів і гіперакумуляції в рослинах (рис. 1.6). Крім того, до важливого класу споріднених фрагментів відносяться β -лактами, реакційні властивості яких тією ж мірою визначаються напруженням чотиричленного азетидинового кільця [46].

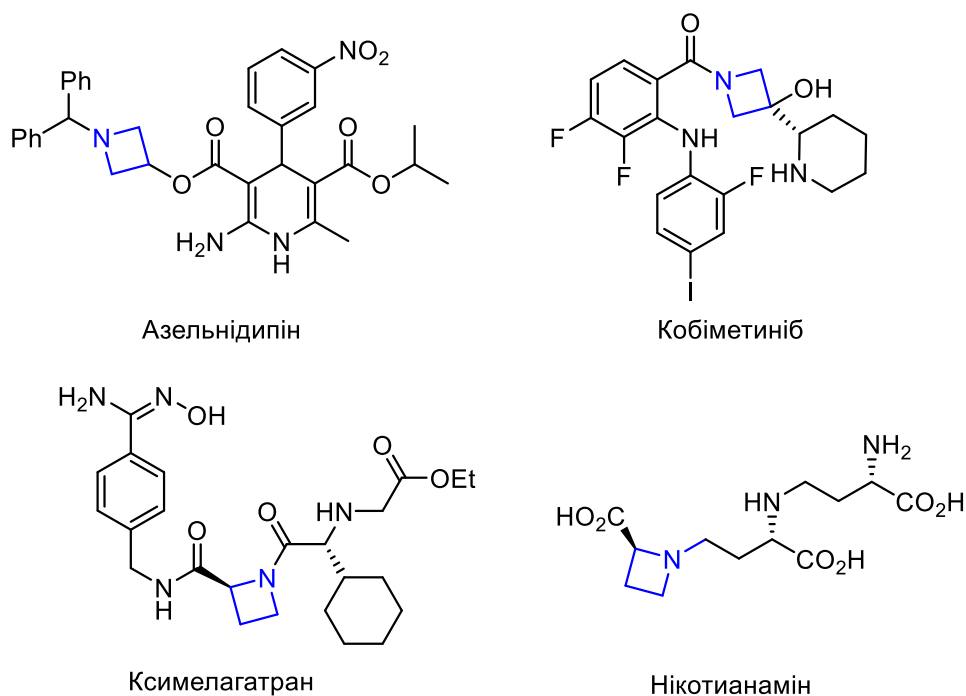


Рис. 1.6. Фармацевтичні препарати та природні сполуки з азетидиновим фрагментом

Тому не дивно, що з моменту першого синтезу незаміщеного азетидину у 1888 р. [47], хімія його похідних привертала значну увагу хіміків-органіків. Хоча спочатку азетидини розглядали виключно як гомологи азиридинів, значні відмінності у кутовій деформації, геометрії та реакційній здатності, а також відкриття природних продуктів, що містять азетидин, таких як азетидин-2-карбонова кислота, сприяли підвищенню інтересу до цього унікального чотиричленного гетероциклу.

Останнім часом у численних роботах повідомлялося про низку досягнень у синтезі, функціоналізації та застосуванні азетидинів. Створення похідних азетидинів привертає увагу у двох контекстах: як розробка нових, невивчених скафолдів для медичної хімії, і як отримання прекурсорів для хемоселективного розриву σ -C-N зв'язку.

Таким чином, синтез, функціоналізація і хімічна поведінка азетидинів стали об'єктом детального дослідження, включаючи вивчення енантіо-селективності їх синтезу, метал-каталізованого, безметального і відновного

підходів. Крім того, повідомлялося про численні застосування азетидинів у медичній хімії, синтезі полімерів і стереоселективному синтезі.

Описані на сьогоднішній день підходи до синтезу азетидинів можна умовно поділити на кілька груп [48]. Найбільш розповсюдженим методом є циклізація через нуклеофільне заміщення аміновмісних нуклеофілів (схема 1.1).

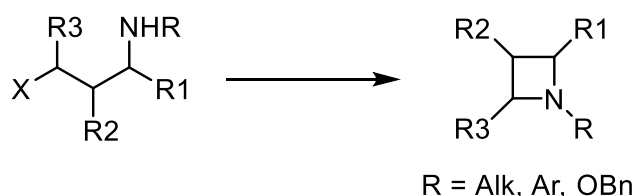


Схема 1.1.

Одним із основних недоліків реакції є конкуруючий процес елімінування фрагмента HX , що, очевидно, відбувається через напруженість азетидинового циклу, що має утворитись у результаті реакції. Найбільш поширеними галогенідами-нуклеофугами є хлориди [49–51] і броміди [52–54], які мають достатню реакційну здатність, проте є більш доступними ніж відповідні йодиди [55, 56].

Розповсюджені також приклади циклізації аміноспиртів, що передбачають перетворення спирту на сульфоестер, переважно мезилат [57–60], тозилат [61, 62], або трифлат [63] з подальшою циклізацією у присутності основи. Використання трифлатів у цьому випадку, хоча і менше описане, проте дозволяє проводити реакцію *one pot*, що пов'язано з їх підвищеною схильністю виступати нуклеофугом. Хіллєр і Чен у своїй роботі довели їх перевагу над тозилатами, особливо за наявності об'ємних замісників, при синтезі 1,3-дизаміщених азетидинів **1.2** виходячи з 2-заміщених-1,3-пропандіолів **1.1** [64]. За цим методом пентаеритрит (**1.3**) дає спіроциклічний димер азетидину **1.4** з виходом 35% (схема 1.2).

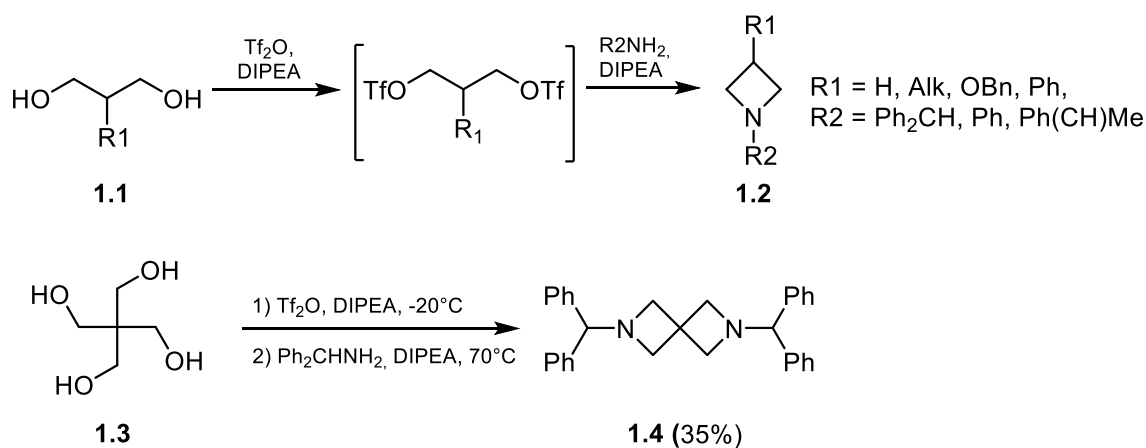


Схема 1.2.

Один з можливих конкурентних процесів, що може заважати в такому підході – формування циклопропанового циклу паралельно з азетидиновим, як це показано в роботі Де Кімпе та колег [65]. За наявності кислих протонів, як в сполуці **1.5**, у присутності основи може спостерігатися утворення циклопропільного аміноестеру **1.6** (схема 1.3).

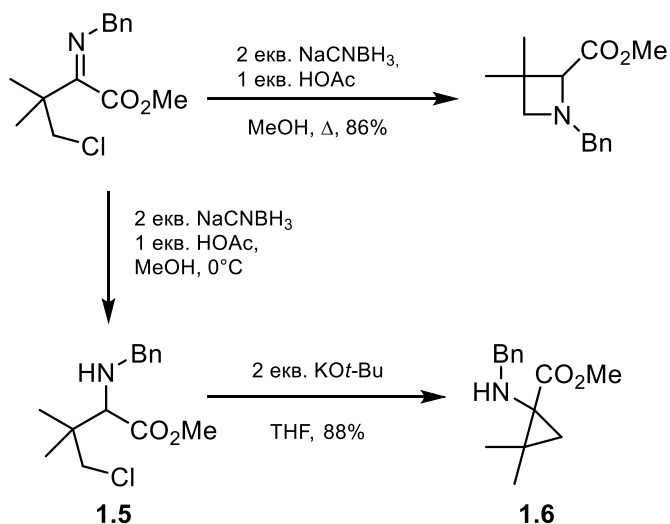


Схема 1.3

Цікавим підходом є утворення азетидинів через формування проміжної надзвичайно напруженої молекули 1-азабіцикло[1.1.0]бутану (**1.7**) [66]. Ключовий інтермедат **1.7** можна досить легко отримати з 1,3-дибромо- [67] **1.9** або 1,2-дибромпропіламінів **1.10** [68], або аліламінів **1.11** та NCS (схема 1.4).

До напруженої молекули **1.7** додавали різноманітні нуклеофіли, що приводило до утворення 3-заміщених азетидинів з відносно високими виходами.

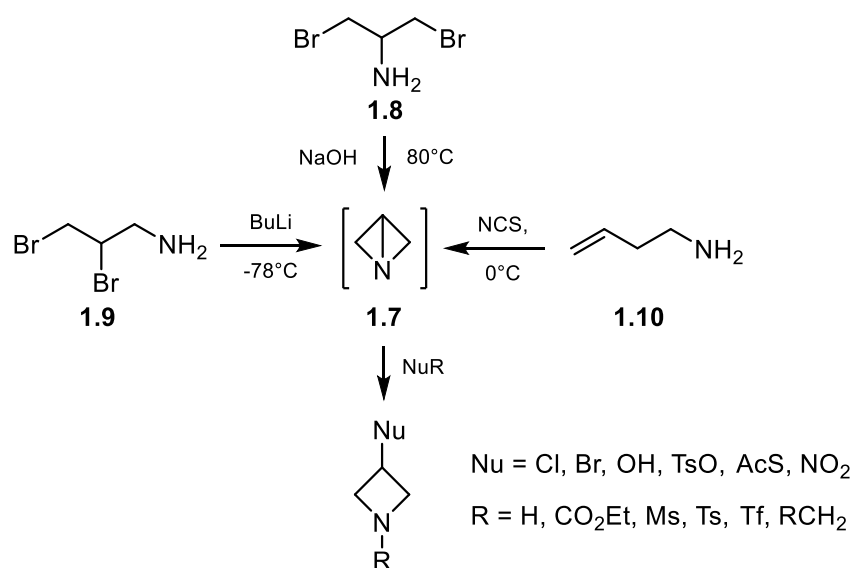


Схема 1.4

Ще одна з можливих стратегій – активація відповідних аміноспиртів за реакцією Міцунобу [69–71]. Недивлячись на розповсюдженість методу, використання його для отримання спіроциклічних азетидинів описано лише спорадично, очевидно, через обмежену доступність вихідних сполук. Відповідні приклади обмежені кількома посиланнями на нефункціоналізовані фрагменти [72, 73].

Важливим шляхом синтезу азетидинових каркасів, зокрема азетидин-3-олів та азетидин-3-онів є внутрішньомолекулярна циклізація *N*-алкіламінооксиранів у присутності основи. Відомий синтез за Гартнером полягає у конденсації первинних амінів з епіхлоргідрином (**1.11**) при нагріванні (схема 1.5), що приводить до утворення 1-алкілазетидин-3-олів **1.12**, хоча і з невисокими виходами і з обмеженням щодо стерично об'ємних амінів [74]. У літературі можна зустріти і декілька більш нових прикладів використання цієї процедури [75–77], проте жодного прикладу синтезу саме спіроциклічних азетидинів таким шляхом не описано, вочевидь через обмежену кількість спіроциклічних епоксидів.

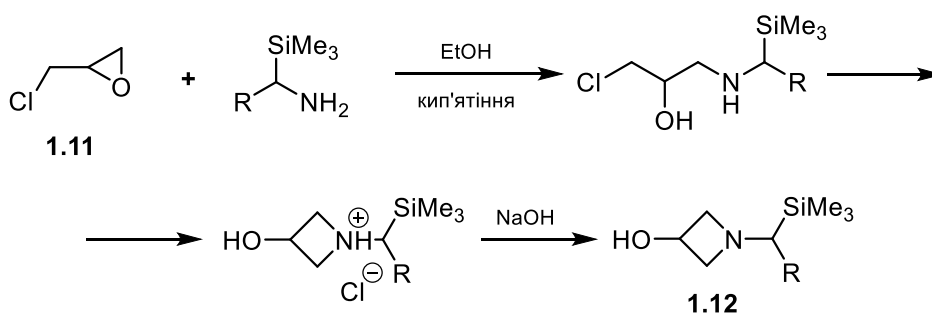


Схема 1.5

Наукова група Надіра інтенсивно досліджувала підхід до синтезу азетидинів через розширення азиридинового циклу [78–81]. Процес, описаний в серії їхніх робіт, включає розкриття азиридинових метилідом диметилсульфоксонію (**1.13**) з подальшим 4-екзо-тет замиканням циклу та відщепленням ДМСО (схема 1.6). Хоча перевагами даного процесу є високі виходи та стереоселективність (*цис*-азиридинові дають *транс*-азетидини, а *транс*-азиридинові – *цис*-азетидини), використати його для синтезу серії спіроциклічних сполук навряд чи можливо, зважаючи на нестабільність, токсичність та складність отримання спіроциклічних азиридинових.

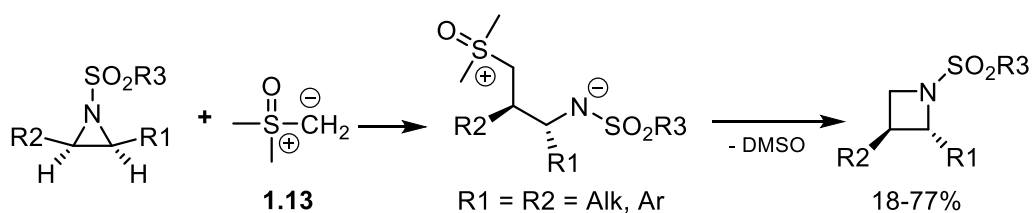


Схема 1.6

Метал-каталізоване внутрішньомолекулярне введення NH до діазосполук є відносно новим цікавим підходом в основному для введення амідних зв'язків NH, результатом якого є синтез конденсованих β -лактамів [82]. Після того, як група Рапопорта вперше повідомила, що $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ каталізує внутрішньомолекулярне введення NH до молекул α -діазо- β -кетоестерів з утворенням азетидин-3-онів [83], цю стратегію перейняли у низці подальших

робіт (схема 1.7) [84–86]. Амінокислоти показали себе чудовою відправною точкою для синтезу оптично чистих 2-заміщених азетидин-3-онів [87].

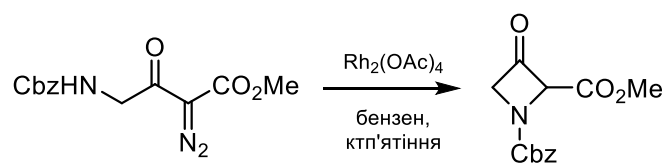


Схема 1.7

Описаний також цікавий приклад утворення азетидину шляхом циклізації з формуванням С-С зв'язку. Так, Вос-захищену азетидин-2-карбонову кислоту **1.14** синтезували з *N*-(ω -хлоретил)-Вос-гліцину **1.13** шляхом обробки двома еквівалентами LDA за кімнатної температури (схема 1.8) [88]. Рацемічні 2-фенілазетидин-2-карбонові кислоти можуть бути синтезовані аналогічним чином з відповідних естерів фенілгліцину.

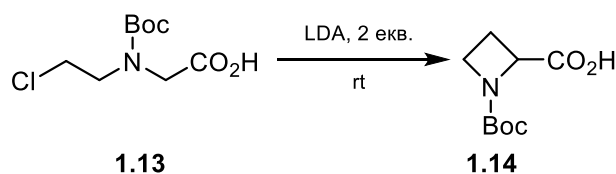


Схема 1.8

Загалом існує ще досить велика кількість підходів до формування азетидинового циклу [89–93], зупинятися на детальному описі яких не є доцільним, оскільки, як і всі вищезгадані, їх не можна розглядати як загальний підхід для синтезу широкого набору азетидиновмісних скафолдів, не є утилітарними та дозволяють одержання лише окремих представників ряду, виходячи зі специфічних вихідних реагентів.

Певною мірою узагальненим можна назвати підхід до синтезу азетидинів шляхом відновлення відповідних β -лактамів (азетидин-2-онів). Такий підхід є одним з найбільш використовуваних методів, зважаючи на відносну легкодоступність вихідних лактамів і простоту відновлення [94–96].

Відновлення *N*-заміщених азетидин-2-онів до *N*-заміщених азетидинів, як правило, проходить швидко і з хорошим виходом дією диборану у THF, LiAlH₄, нікелем Ренея або, що більш ефективно – аланами в діетиловому етері. Стереохімія замісників у циклі в умовах реакції зберігається. При відновленні LiAlH₄ та нікелем Ренея через відновний розрив циклу іноді утворюються домішки похідних 3-амінопропанолу. При використанні в якості відновника аланів цього не спостерігається. Одзіма та його колеги були першими, хто продемонстрував ефективність та селективність DIBAL-H і хлораланів (AlH₂Cl або AlHCl₂) для відновлення β-лактамів [97, 98]. Вони застосували цей підхід до цілої низки різноманітних субстратів, і показали утилітарність цього процесу. Приклад відновлення біслактаму до бісазетидину, що демонструє селективність та високу ефективність цього підходу показано на схемі 1.9. Таким чином азетидин-2-они стали об'єктом значного інтересу як важливі проміжні продукти для синтезу численних похідних азетидину.

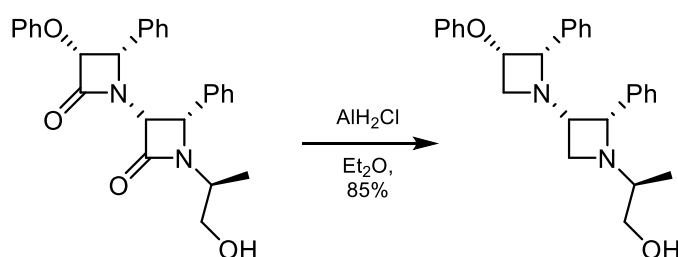


Схема 1.9

Азетидин-2-они (β-лактами) самі по собі є надзвичайно досліджуваним класом сполук через їхню широко відому біологічну активність [99, 100] та можливості застосування як проміжних продуктів в органічному синтезі [101, 102]. Існує цілий ряд синтетичних підходів до утворення β-лактамного кільця, включаючи [2+2]-циклоприсоединення, циклізації, реакції введення карбену і перегрупування гетероциклічних сполук [103–107].

Реакція Штаудінгера, тобто сполучення кетенів з імінами, мабуть, є найважливішим синтетичним інструментом для конструювання β -лактамів (схема 1.10). З моменту відкриття Штаудінгером [108], ця реакція була детально досліджена як експериментально, так і теоретично, з метою розуміння її механізму та обґрунтування стереоселективності. Вона була успішно застосована для синтезу широкого спектру β -лактамічних структур. Ця реакція й нині є одним із найкращих способів синтезу β -лактамів [109, 110]. Важливим аспектом даної реакції є використання надзвичайно реакційно здатних і нестійких кетенів, які часто генерують *in situ* [111], за винятком деяких стабільних кетенів, таких як дифенілкетен [112] і (триметилсиліл)кетен [113]. Найбільш розповсюджений метод синтезу кетенів *in situ* – це реакція ацилхлоридів з основними реагентами, як правило третинними амінами. Умови реакції зазвичай досить м'які ($-10\text{ }^\circ\text{C}$ або кімнатна температура) [114, 115].

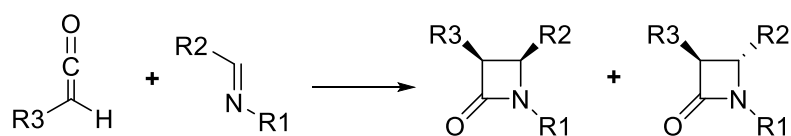


Схема 1.10

Гілман і Спітер у 1943 р. вперше повідомили про синтез β -лактамів шляхом енолят-імінової конденсації. Вони описали конденсацію реагенту Реформатського, отриманого з етил-*R*-бromoацетату з *N*-фенілбензальдиміном [116]. З того часу під реакцією Гілмана – Спітера мають на увазі різні варіації подібних перетворень із застосуванням цинкових, літєвих, алюмінієвих, станатних, борних, цирконієвих та титанових енолятів, хоча більшість із цих підходів у підсумку розробляли для синтезу β -аміноестерів, оскільки часто реакція призводить до утворення сумішей β -лактамів з останніми (схема 1.11) [117].

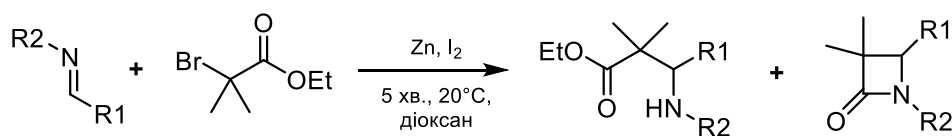


Схема 1.11

Ще одним зручним шляхом до формування β -лактамів є [2+2]-циклоприсєднання ізоціанатів до алкенів. Найбільш використовуваним ізоціанатом є хлорсульфонілізоціанат (**1.15**, ізоціанат Графа, CSI), оскільки йому притаманна надзвичайно висока реакційна здатність. Крім того, отримані β -лактами можуть легко перетворюватися на *N*-незаміщені похідні шляхом відновної обробки в основних умовах (схема 1.12) [118, 119]. Ця реакція за природою подібна до присєднання кетенів [120].

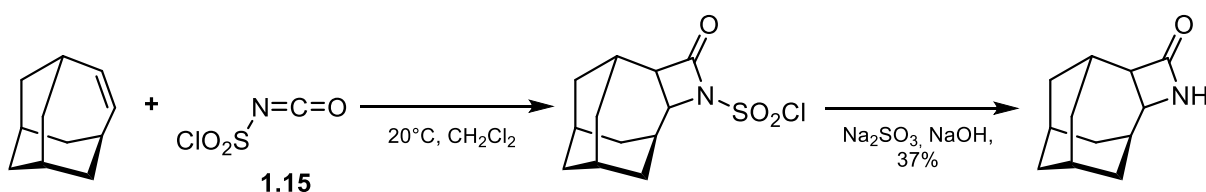


Схема 1.12

Відомий також ряд більш специфічних реакцій утворення β -лактамів, включаючи, зокрема, реакцію Кінугаси [121], [3+1]-аннуляцію [122, 123], різноманітні C-C та C-N циклізації [124–128], метал-каталізоване введення СН [129, 130] та перегруповання гетероциклічних сполук [131–134]. Наведені підходи, тим не менш, не можна вважати універсальною стратегією для синтезу β -лактамів і азетидинів, оскільки вони передбачають використання специфічних та нетривіальних вихідних сполук.

Також слід зазначити, що не дивлячись на різноманіття підходів до формування азетидинового кільця, детального дослідження, присвяченого синтезу саме спіроциклічних азетидинів, дотепер не було проведено, а представники цього класу сполук описані лише спорадично, як окремі об'єкти в рамках більш широких досліджень. Зважаючи на перспективність

спіроциклічних молекул у розробці лікарських препаратів, а також на унікальні фізико-хімічні характеристики азетидинів, є доречною розробка універсального підходу до синтезу спіроциклічних азетидинів, що включав би використання доступних вихідних речовин, високі виходи і можливість отримання продуктів з різними функціональними групами у мультиграмових кількостях. Також цікаво було б перевірити біологічну активність азетидиновмісних молекул, що є аналогами відомих фармацевтичних препаратів, тим самим підтвердивши концепцію біоізостерної заміни аліциклічних та спіроциклічних фрагментів.

РОЗДІЛ 2. 1-ЗАМІЩЕНІ 2-АЗАСПІРО[3.3]ГЕПТАНИ

Фрагмент 2-заміщеного піперидину наявний у структурі щонайменше 18 препаратів, схвалених FDA (Управління з продовольства і медикаментів США, U.S. Food та Drug Administration) (рис. 2.1) [135] і більше 35 000 біологічно активних сполук [136]. Водночас відповідні 2-заміщені аналоги азаспіро[3.3]гептану до нашого дослідження залишалися невідомими – не був описаний синтез цих молекул, що робило неможливим їх використання у відкритті лікарських засобів. Даний розділ дослідження присвячений першому синтезу спіроциклічних аналогів 2-заміщених піперидинів та їх валідацію у відкритті ліків.

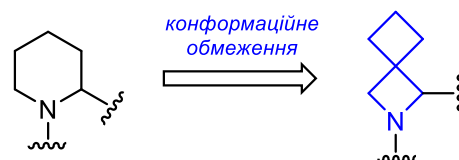
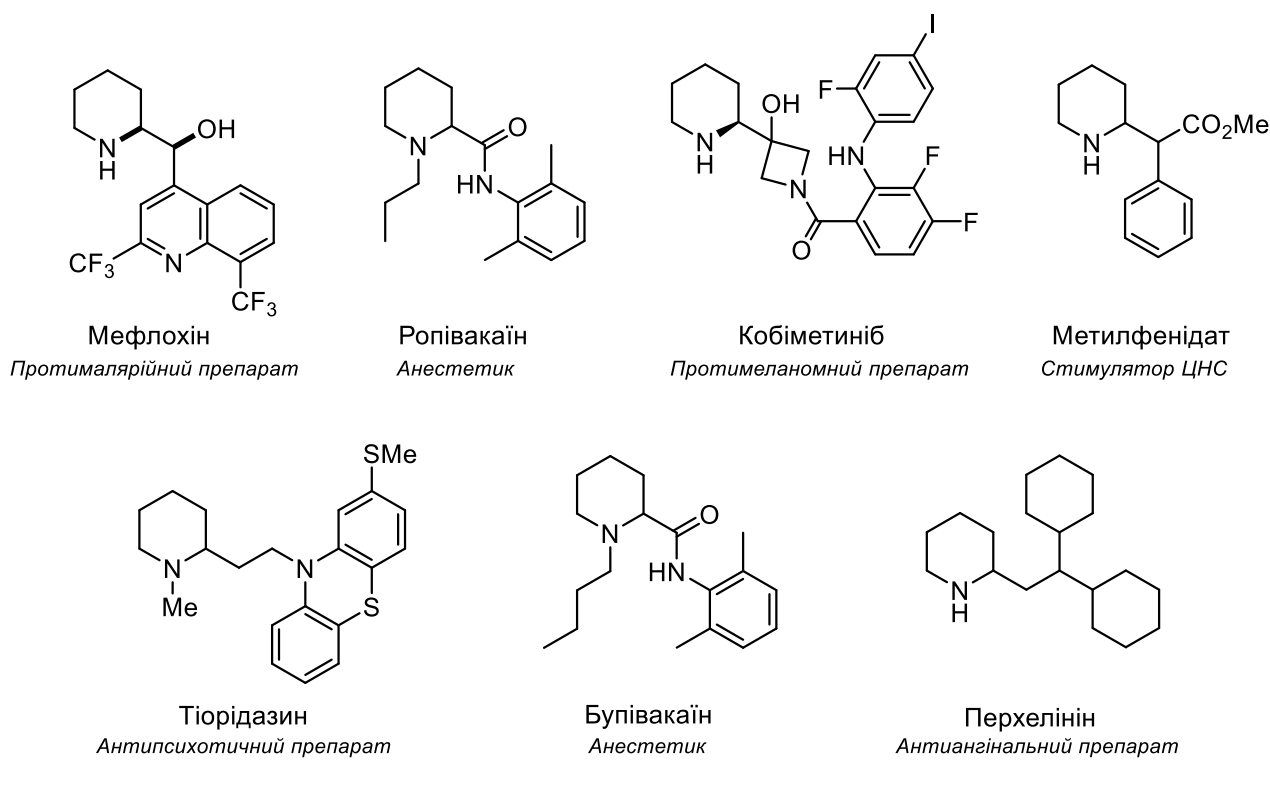


Рис. 2.1. Препарати, що містять фрагмент 2-заміщеного піперидину

Синтез. Для синтезу цільового спіроциклічного ядра ми вирішили використати добре відому модифікацію реакції Штаудінгера [108] між кетенами та *N*-TMS-імінами для NH-азетидинонів [137–146]. Комерційно доступна циклобутанкарбонова кислота **2.1** була легко перетворена на відповідний хлорангідрид і потім на кетен **B** шляхом обробки DIPEA (схема 2.1). Бензальдегід **2.2** був перетворений *in situ* на TMS-імін **A** шляхом обробки LiN(TMS)₂ [147]. Наступна термічна реакція Штаудінгера між кетеном **B** і TMS-іміном **A** справді дала бажаний спіроциклічний азетидинон **2.2a** з виходом 81% після стандартної обробки реакційної суміші. Подальше відновлення амідної групи сполуки **2.2a** дало цільовий амін **2.2b** з виходом 76%.

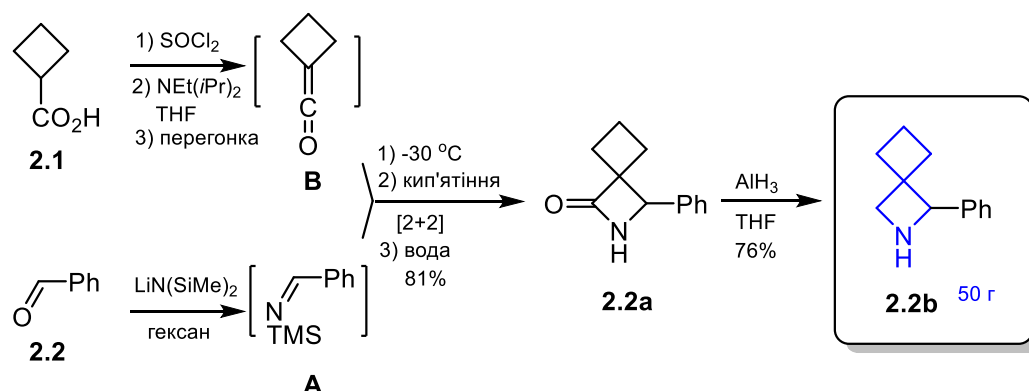


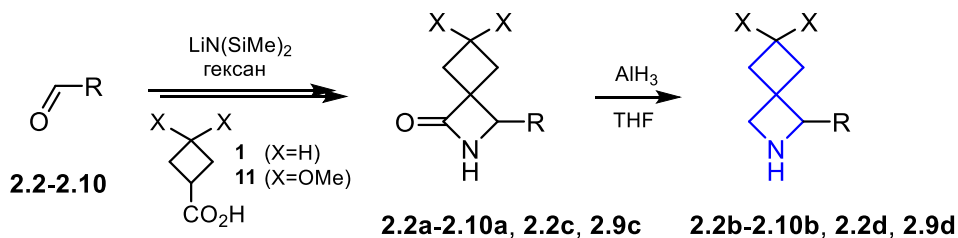
Схема 2.1.

Варто зауважити, що обидві вихідні речовини – карбонова кислота **2.1** і бензальдегід **2.2** – є досить недорогими (200 євро/кг та 20 євро/кг відповідно) і доступними у багатьох постачальників хімічних реагентів. Це дало нам змогу масштабувати реакцію і отримати 50 г аміну **2.2b** за один синтетичний підхід.

Межі застосування реакції. Маючи відпрацьовану методику, далі ми дослідили межі її застосування (табл. 2.1). Спершу ми варіювали альдегідну складову перетворення. Усі перевірені ароматичні (**2.2**, **2.3**), гетероароматичні (**2.4-2.7**) і аліфатичні альдегіди (**2.8-2.10**) були успішно перетворені на відповідні спіроциклічні похідні **2.2b-2.10b**. Структуру аміну **2.4b** було підтверджено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 2.2).

Таблиця 2.1

Синтез спіроциклічних амінів 2.2



#	Кислота	R	Вихід а та с, %	Вихід b та d, %
1.	2.1, X = H		2.2a (81%)	2.2b (76%)
2.			2.3a (59%)	2.3b (81%)
3.			2.4a (77%)	2.4b*2HCl (62%)
4.			2.5a (64%)	2.5b (67%)
5.			2.6a (87%)	2.6b*HCl (84%)
6.			2.7a (49%)	2.7b (92%)
7.			2.8a (87%)	2.8b (77%)
8.			2.9a (98%)	2.9b*HCl (24%)
9.			2.10a (71%)	2.10b (52%)
10.	2.11, X = OMe		2.2c (98%)	2.2d (67%)
11.			2.9c (56%)	2.9d (59%)

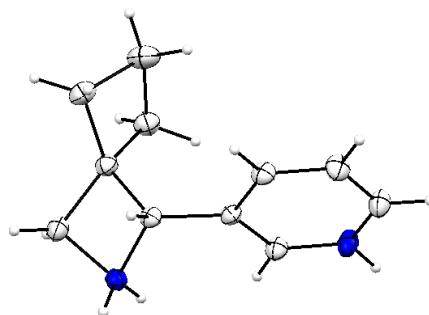


Рис. 2.2. Молекулярна структура сполуки **2.4b*2HCl** за даними РСД.

Карбонова кислота **2.1** також може бути замінена заміщеними циклобутанкарбонowymi кислотами. Наприклад, кислота **2.11** аналогічним чином була перетворена на відповідні продукти **2.2d** і **2.9d**. Враховуючи замасковану карбонільну функцію, спіроцикли **2.2d** і **2.9d** (таблиця 2.1) можна розглядати як скелети з трьома точками різноманітності (схема 2.2).

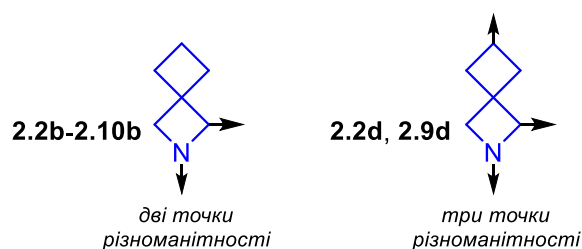


Схема 2.2.

Модифікації. Одержані спіроцикли **2.2b-2.10b** є цікавими будівельними блоками, проте їх також можна використати як вихідні матеріали для створення інших поліфункціональних молекул. Наприклад, гідрування фурану **2.7a** з наступним відновленням амідного фрагмента [148, 149] сполуки **2.12** дало аліфатичний амін **2.13**. Гідрування піридинового кільця похідної **2.5a** з наступним *N*-Вz захистом і відновленням амідної групи дало сполуку **2.14**. *N*-Вос-захист і *N*-Вп розщеплення гідрогенолізом дали моно-*N*-Вос-захищений діамін **2.15**. Нарешті, *N*-Вос-захист сполуки **2.8b** і подальше окиснення фуранового кільця дією $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ дали кислоту **2.16** [150, 151]. Наступне кислотне розщеплення *N*-Вос групи дало сполуку **2.17** – спіроциклічний аналог природної піпеколінової кислоти (схема 2.3).

Фізико-хімічні властивості. Після успішного синтезу цільових спіроциклічних будівельних блоків ми дослідили їх фізико-хімічні характеристики. Спочатку ми виміряли експериментальні значення $\log D$ ($\text{pH} = 7,5$) для модельних амідів **2.18**, **2.20**, **2.22**, **2.24** і порівняли одержані дані з даними відповідних похідних піперидинів **2.19**, **2.21**, **2.23**, **2.25** (табл. 2.2). Варто відзначити, що спіроцикли **2.20**, **2.22** і **2.24** з (гетеро)ароматичними замісниками виявились лише трохи більш ліпофільними за відповідні

піперидини **2.21**, **2.23**, **2.25** через більшу молекулярну масу. Сполука **2.18**, у свою чергу, є значно більш ліпофільною за відповідний піперидин **2.19** (logD: 3,9 проти 3,1).

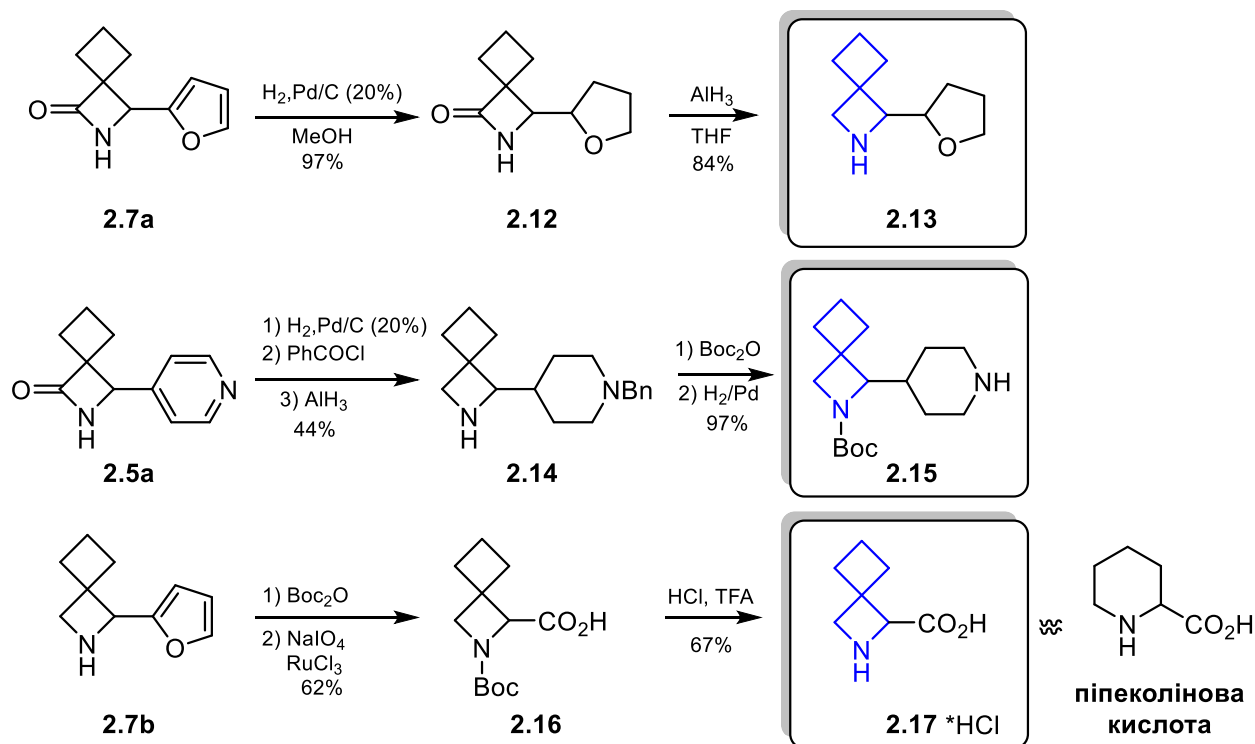
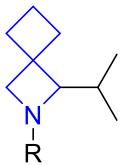
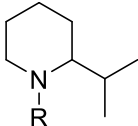
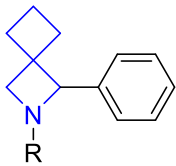
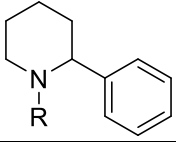
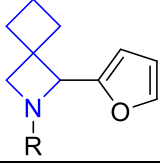
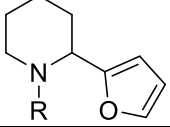
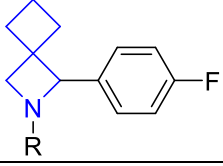
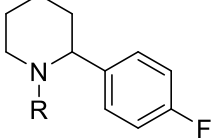


Схема 2.3.

Наступний кроком стало дослідження розчинності у воді всіх сполук при pH 7,4. При цьому не було виявлено жодних тенденцій, оскільки всі пари показали досить подібні результати: спіросполуки **2.18**, **2.22** були більш розчинними ніж вихідні піперидини **2.19**, **2.23**, тоді як спіроцили **2.20**, **2.24** – менш розчинними ніж піперидини **2.21**, **2.25**.

Отже, усі синтезовані спіроциклічні похідні мали належні фізико-хімічні властивості для використання у розробці ліків: вони були хімічно та метаболічно стабільними *in vitro* (CL_{int}), мали належну ліпофільність і хорошу розчинність у воді (табл. 2.2).

Експериментальні фізико-хімічні дані для модельних сполук 2.18-2.25

	Сполука ^a	LogD(7.5) ^b	Sol(7.4) ^c	CL _{int} ^d
2.18		3.9	348	193
2.19		3.1	328	242
2.20		4.0	295	266
2.21		3.7	306	148
2.22		3.5	341	290
2.23		3.4	318	193
2.24		4.1	209	174
2.25		3.8	313	99

^aR = *n*-FC₆H₄CO-.

^bЕкспериментальний коефіцієнт розподілу *n*-октанол/вода (log) при рН 7,5.

^cКінетична розчинність у 50 мМ фосфатному буфері (рН 7,4).

^d CL_{int} (мг/(хв·μL)) виміряно в мікросомах печінки мишей.

Розробка ліків. Для демонстрації потенціалу синтезованих спіроциклічних аналогів 2-заміщених піперидинів для відкриття ліків ми синтезували похідну **2.26** – аналог бупівакаїну (місцевого анестетика, схваленого FDA) (схема 2.4).

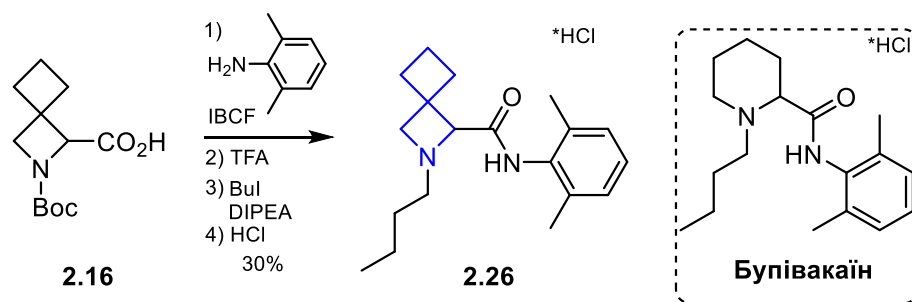


Схема 2.4.

Аналог **2.26** продемонстрував дещо вище зв'язування з білками плазми (табл. 2.3, тест PPB (plasma protein binding)) і нижчу метаболічну стабільність у печінці *in vitro* (табл. 2.3, CL_{int}) ніж бупівакаїн. Примітно, що похідна **2.26** мала аналогічну тривалість, але водночас швидший початок дії *in vivo* (тест на рух хвостом, tail flick test) порівняно з бупівакаїном (рис. 2.3). Крім того, сполука **2.26** продемонструвала дещо нижчий рівень системної токсичності у мишей *in vivo* (LD_{50}).

Таблиця 2.3

Експериментальні дані ADMET

Біологічно активна сполука	PPB (<i>in vitro</i>) ^a	LD_{50} (<i>in vivo</i>) ^b	CL_{int} (<i>in vitro</i>) ^c
2.26	95%	8.8	209
Бупівакаїн	89%	6.5	65

^aЗв'язування з протеїнами плазми мишей (plasma protein binding).

^bЛетальна доза 50% (мг/кг).

^cМікросомальна стабільність (на мишах), $t_{1/2}$ (хв).

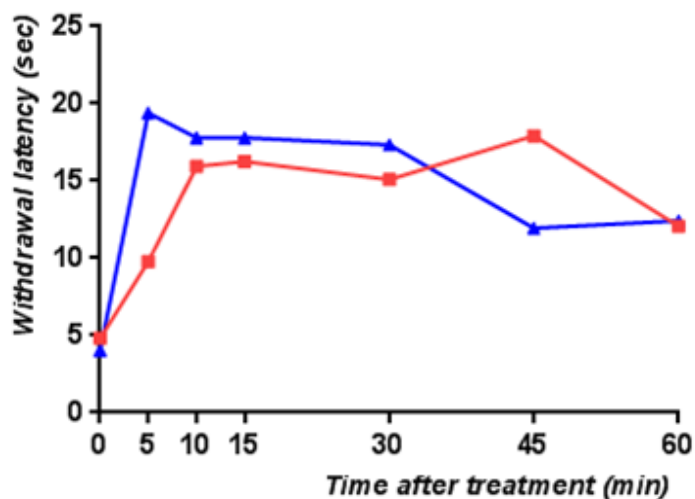


Рис. 2.3. Анестезуюча активність сполуки **2.26** (синій) і бупівакаїну (червоний) у мишей *in vivo* (тест на рух хвостом, tail flick test)

Отже, було розроблено ефективний доступний підхід до швидкого мультиграмового синтезу ряду 1-заміщених 2-азаспіро[3.3]гептанів, які є спіроциклічними аналогами 2-заміщених піперидинів [152]. Модельні аміді, синтезовані з одержаних сполук, продемонстрували належні ADME властивості у порівнянні з відповідними похідними піперидину. Розроблений підхід дозволив синтезувати спіроциклічний аналог відомого анестетика бупівакаїну та дослідити його анальгетичну активність. Одержані експериментальні дані безумовно вказують на перспективність застосування біоізостерної заміни 2-заміщених піперидинів спіроциклічними аналогами медичними хіміками для оптимізації розробки лікарських препаратів.

РОЗДІЛ 3. ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНІ СПІРОЦИКЛІЧНІ АЗЕТИДИНИ

Наступні дослідження ми присвятили розширенню раніше розробленої методології на поліфункціональні аналоги 2-заміщених піперидинів. Насамперед ми мали намір розширити сферу застосування синтетичної стратегії на більші цикли, що містять гетероатоми (схема 3.1).

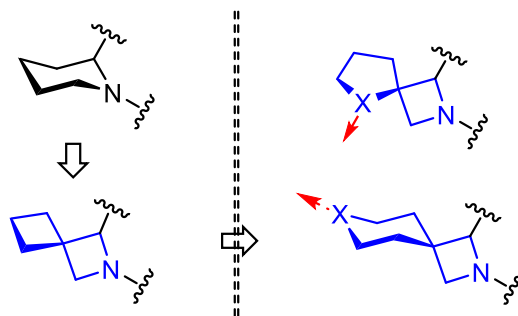


Схема 3.1

Синтез. Для перевірки можливості розширення методології як ключову комерційно доступну модельну сполуку ми обрали *N*-Bz-захищену γ -амінокислоту **3.1**. Для синтезу NH-азетидионів ми знову використали відому модифікацію реакції Штаудінгера між кетенами та *N*-TMS імінами. Спочатку кислота **3.1** була легко перетворена на відповідний хлорангідрид і далі на кетен **3.2** обробкою DIPEA (схема 3.2). Альдегід **3.2** був перетворений на TMS-імін **3.4** *in situ* шляхом обробки $\text{LiN}(\text{TMS})_2$. Термічна реакція Штаудінгера між кетеном **3.2** і TMS-іміном **3.4** справді дала бажаний спіроциклічний азетидион **3.1a** з виходом 64% після стандартної обробки реакційної суміші. Відновлення обох амідних груп сполуки **3.1a** дією AlH_3 завершило синтез захищеного *N*-Bn діаміну **3.1ar** (r – відновлена похідна) з виходом 92%. Важливо зазначити, що альтернативне використання LiAlH_4 для відновлення призводило до часткового розкриття азетидинового кільця. Надалі ми успішно масштабували всі ці перетворення, що дозволило отримати 20 г цільового продукту **3.1ar** за один синтетичний підхід.

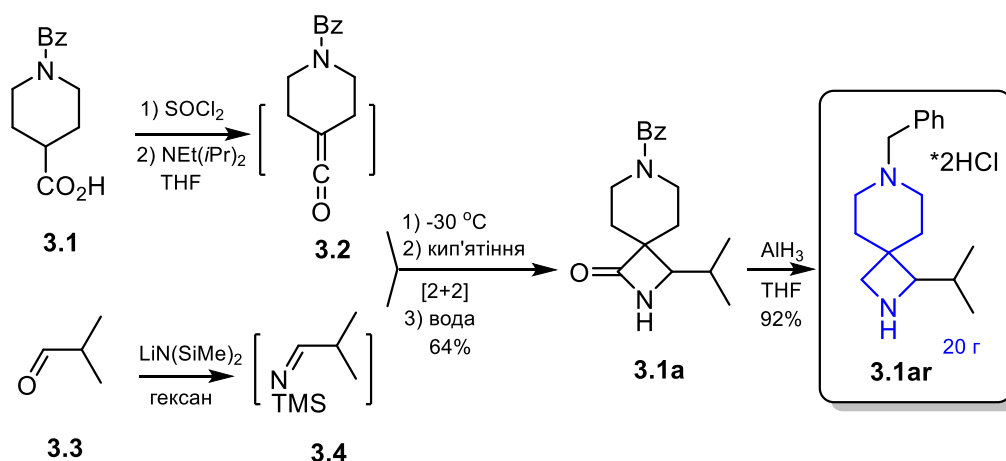
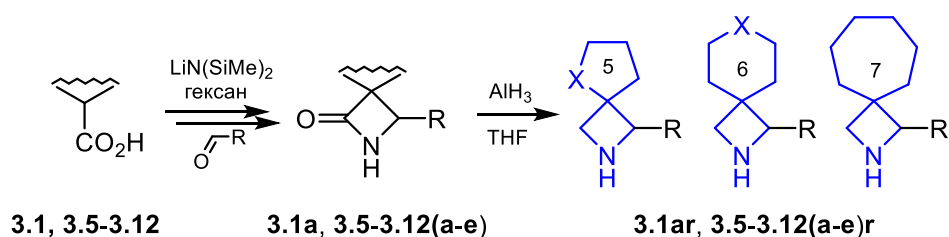


Схема 3.2

Межі застосування реакції. Логічним продовженням досліджень є вивчення меж розробленої процедури. Ми змінювали розмір циклів (5-, 6-, 7-членний) і варіювали гетероатоми у циклі (O, N, C). Як партнери в реакції Штаудінгера використовували ароматичні, гетероароматичні та аліфатичні альдегіди. Усі спіроциклічні продукти були отримані з виходами від помірних до високих (36-94%) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Межі реакції



Кислота	Продукт а-е (вихід, %)	Продукт ар-ер (вихід, %)
3.5	3.5a (77%) 	3.5ar (79%)
	3.5b (86%) 	3.5br (75%)

Кислота	Продукт а-е (вихід, %)		Продукт аг-ег (вихід, %)	
3.5	3.5c (57%)		3.5cr (73%)	
3.6	3.6a (69%)		3.6ar (76%)	
	3.6b (71%)		3.6br (73%)	
3.7	3.7a (41%) ^a		3.7ar (64%) ^a	
3.8	3.8a (14%)		3.8ar (64%)	
3.9	3.9a (79%)		3.9ar (84%)	
3.10	3.10a (68%)		3.10ar (71%)	
	3.10b (63%)		3.10br (69%)	
	3.10c (74%)		3.10cr (78%)	
	3.10d (52%)		3.10dr (51%)	

Кислота	Продукт а-е (вихід, %)	Продукт ar-er (вихід, %)
3.10	3.10e (49%)	3.10er (36%)
3.1	3.1a (64%)	3.1ar (92%)
3.11	3.11a (79%)	3.11ar (78%)
3.12	3.12a (89%)	3.12ar (80%)
	3.12b (87%)	3.12br (81%)

^a 3:1 суміш ізомерів

Сполуку **3.7a** було отримано як суміш ізомерів, тоді як продукт **3.8a** – як один діастереомер через об'ємний замісник *N*-Bz.

Варто зауважити, що розроблена методологія добре спрацювала для циклічних кислот з гетероатомом у α -(**3.7**, **3.8**) та γ -положенні (**3.1**, **3.10**, **3.11**), проте кислоти з гетероатомами в β -положенні давали лише складні суміші. Ми припускаємо, що початково утворений кетен має активну групу N-CH₂-C=C=O, що призводить до небажаних конденсацій.

Структура спіроциклічних продуктів **3.8ar**, **3.10br** і **3.10cr** була підтверджена за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 3.1).

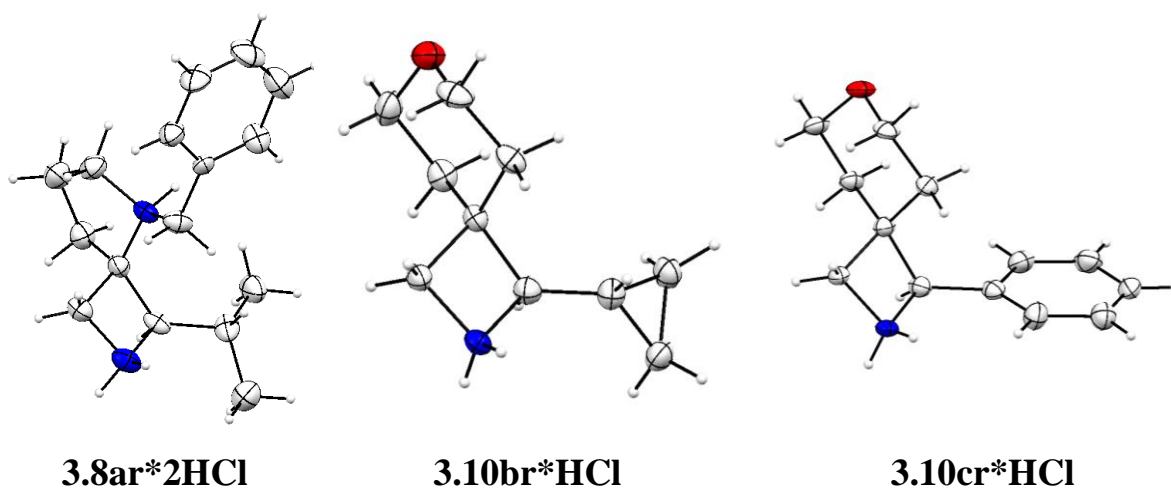


Рис. 3.1. Молекулярні структури сполук **3.8ar**, **3.10br**, **3.10cr** за даними РСД

Модифікації. Одержані спіроцикли **3.1ar**, **3.5ar-3.12br** є перспективними будівельними блоками для синтезу складних молекул, водночас ці сполуки можна використовувати як вихідні матеріали для створення інших багатофункціональних ядер. Наприклад, *N*-Вос захист аміну **3.11ar** з наступним окисненням атома сульфуру похідної **3.13** і зняття *N*-захисту забезпечили SO₂-вмісний спіроциклічний амін **3.14** (схема 3.3).

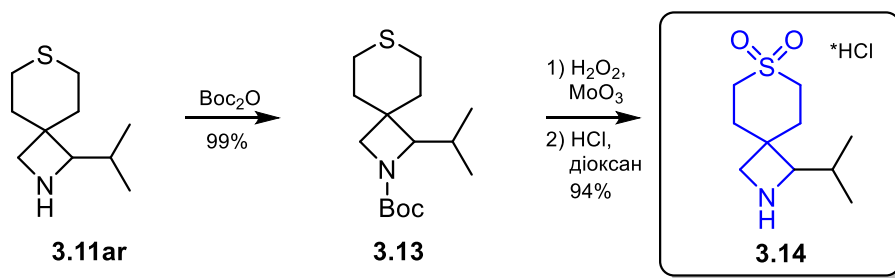


Схема 3.3

N-Вос захист аміну **3.8ar** і розщепленн *N*-Вп гідруванням H₂/Pd дали *N*-Вос діамін **3.16**. *N*-Ацетильний захист аміну **3.6ar** з подальшим епоксидуванням С=С зв'язку дією МСРВА дали епоксид **3.17**. Розкриття епоксидного циклу за допомогою NaN₃, подальше подвійне відновлення як азидо-, так і амідної груп за допомогою LiAlH₄ і повторна кристалізація дали аміноспирт **3.18** (схема 3.4).

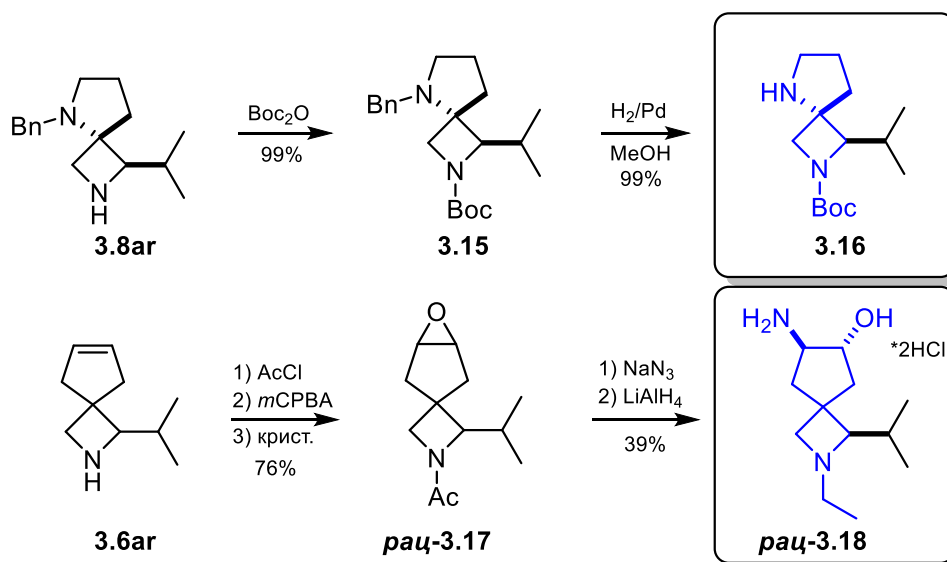


Схема 3.4

Нарешті, захист *N*-Boc у **3.5cr** і наступне окиснення фуранового кільця $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ дали кислоту **3.19**. Кислотне розщеплення групи *N*-Boc дало амінокислоту **3.20**. Аналогічним чином з аміну **3.10dr** були успішно синтезовані *N*-Boc кислота **3.21** і амінокислота **3.22** (схема 3.5).

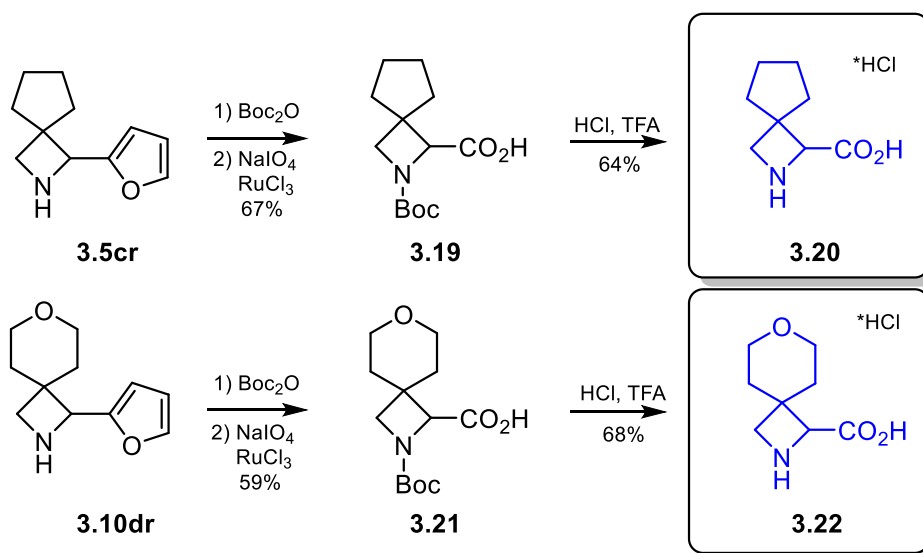


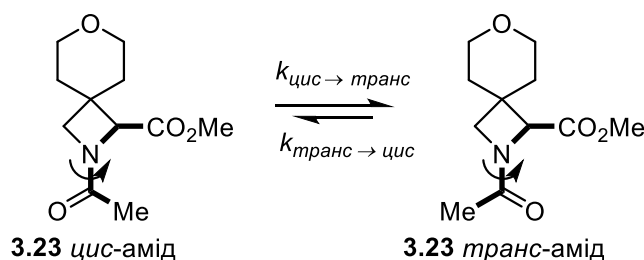
Схема 3.5

Властивості N-амідного зв'язку. Синтезувавши нові спіроциклічні амінокислоти **3.20** і **3.22**, ми далі приділили увагу вивченню властивостей їхніх *N*-амідних зв'язків, які є важливими характеристиками для пептидоміметиків.

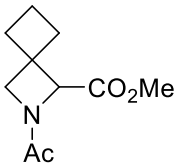
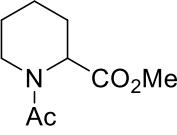
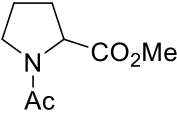
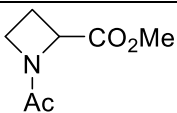
Ми одержали NAc похідні **3.23-3.25** і порівняли їх модельними сполуками **3.26-3.28**. Хоча амідні **3.23-3.25** можна вважати похідними азетидин-2-карбонової кислоти (Aze) [153], вони є потенційними ізостеричними заміниками піпеколінової кислоти (Pip). Ми очікували, що термодинаміка та кінетика обертання відносно амідного зв'язку будуть подібними для похідних азетидину та піперидину, проте різними для піролідинів [154, 155], таким чином підтверджуючи це припущення. Експериментально ми виявили, що співвідношення *транс*-/*цис*- конформерів і відповідні швидкості взаємоперетворення є близькими для еталонних похідних Aze і Pip **3.28** і **3.26**, а також для спіроциклических сполук **3.23-3.25**. У той же час для проліну Pro **3.27** характерним є дещо більший вміст *транс*-амідного конформеру і значно повільніше обертання [156, 157]. Беручи до уваги ліпофільність молекул, ми можемо розглядати амінокислоти **3.20** і **3.22** як спіроциклическі аналоги піпеколінової кислоти, тоді як основний спіроциклический каркас на основі азетидину можна вважати заміником піперидину.

Таблиця 3.2

Властивості N-амідних зв'язків



Сполука	$K_{\text{транс/цис}}^a$	$K_{\text{цис-в-транс}} (\text{с}^{-1})$	$K_{\text{транс-в-цис}} (\text{с}^{-1})$
3.23 	2.10 ± 0.05	0.194 ± 0.011	0.089 ± 0.006
3.24 	2.13 ± 0.04	0.209 ± 0.018	0.102 ± 0.012

Сполука		$K_{\text{транс/цис}}^a$	$K_{\text{цис-в-транс}} (c^{-1})$	$K_{\text{транс-в-цис}} (c^{-1})$
3.25		2.09 ± 0.09	0.295 ± 0.014	0.132 ± 0.005
3.26 (Pip)		2.62 ± 0.06	0.256 ± 0.044	0.084 ± 0.004
3.27 (Pro)		4.95 ± 0.05^b	0.010^c	0.002^c
3.28 (Aze)		1.95 ± 0.04	0.255 ± 0.013	0.128 ± 0.006

^aВиміряно в D₂O за ¹H ЯМР.

^bДані з літературного джерела [156].

^cДані з літературного джерела [157].

Розробка ліків. Для підтвердження корисності синтезованих будівельних блоків у відкритті ліків ми синтезували аналоги бупівакаїну **3.29** і **3.30** (схема 3.4). Оскільки бупівакаїн є рацемічною сполукою, то сполуки **3.29**, **3.30** також були синтезовані в рацемічній формі. Для порівняння ми також використали синтезовану раніше сполуку **2.26**.

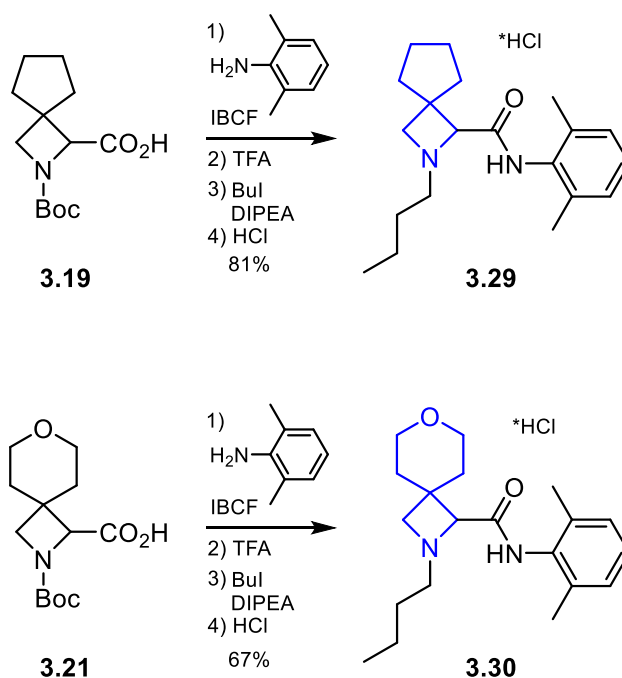
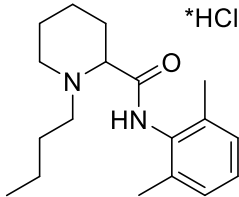
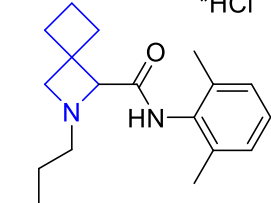
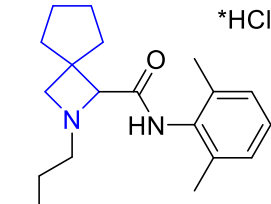


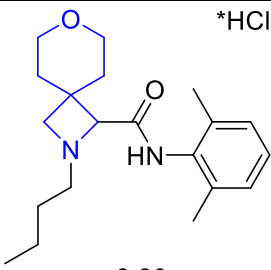
Схема 3.6

Експериментальні ADME-параметри – ліпофільність ($\log D$), розчинність у воді та метаболічна стабільність у печінці (CL_{int}) – сполуки **3.30** виявились дуже близькими до бупівакаїну (табл. 3.3). Водночас аналоги **3.29** і **3.31** дещо відрізнялися: вони були значно більш ліпофільними (на $\sim 1,4$ $\log D$ одиниць), менш розчинними у воді та більш метаболічно стабільними, ніж бупівакаїн. Крім того, усі чотири сполуки продемонстрували подібний рівень зв'язування з білками плазми (тест PPB у табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Експериментальні ADME-параметри та біологічні властивості

Сполука	$\log D^a$	Розчинність ^b	CL_{int} (<i>in vitro</i>) ^c	PPB (<i>in vitro</i>) ^d	LD_{50} (<i>in vivo</i>) ^e
 <p>Бупівакаїн</p>	2.7	>400	26	89%	6.8
 <p>2.26</p>	4.0	340	209	95%	8.8
 <p>3.29</p>	4.2	220	6	98%	14.2

Сполука	logD ^a	Розчинність ^b	CL _{int} (in vitro) ^c	PPB (in vitro) ^d	LD ₅₀ (in vivo) ^e
 3.30	3.3	>400	20	90%	32.7

^a logD в фосфатно-сольовому буфері при рН = 7,5. ^b Розчинність у фосфатно-сольовому буфері при рН = 7,5 (µM). ^c Мікросомальна стабільність у мишей t_{1/2} (хв). ^d Зв'язування з протеїнами плазми мишей. ^e Летальна доза (мг/кг).

Найбільш різкою відмінністю між чотирма сполуками була системна токсичність у мишей *in vivo* (LD₅₀). Хоча сполука **3.31** і бупівакаїн були однаково токсичні, їхній ізостеричний аналог **3.29** був удвічі менш токсичним. У той час сполука **3.30** із подібним ADME-профілем і біологічною активністю (рис. 3.2) була в 5 разів менш токсичною, ніж бупівакаїн.

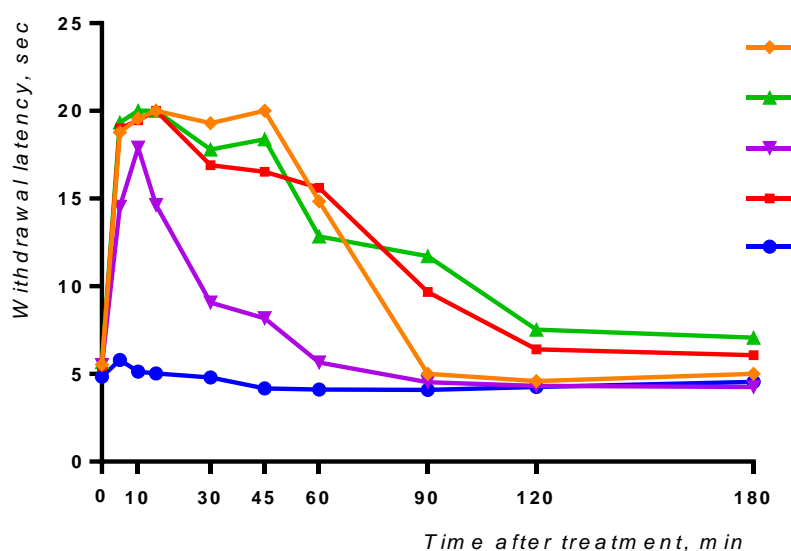


Рис. 3.2. Анестезуюча активність сполук **3.29** (червоний), **3.30** (фіолетовий), **2.26** (зелений) та бупівакаїну (оранжевий) на мишах *in vivo* (тест на рух хвостом)

Ці результати демонструють високу ефективність ізостеричних замінів у дизайні препарату. Подібні кінетичні та термодинамічні властивості *N*-амідного зв'язку (табл. 3.2), а також ADME-параметри (табл. 3.3) роблять амінокислоту **3.22** ідеальним заміником піпеколінової кислоти. При цьому відповідний аналог **3.30** виявився таким же активним (рис. 3.2) і водночас у 5 разів менш токсичним ніж вже існуючий препарат бупівакаїн.

Отже, було розроблено двостадійний практичний синтез багатофункціональних спіроциклічних азетидинів із циклічних аліфатичних кислот та альдегідів [158]. Ключовим етапом синтезу є термічний [2+2]-синтез азетидинонів за Штаудінгером. Розроблений підхід дозволив синтезувати спіроциклічний аналог бупівакаїну **3.30**. Одержана сполука має подібні ADME-властивості та біологічну активність, проте в 5 разів нижчу токсичність порівняно з комерційним анестетиком бупівакаїном.

РОЗДІЛ 4. 1-АЗАСПІРО[3.3]ГЕПТАН І ЙОГО ПОХІДНІ

Стрімко зростаюча популярність 2-азаспіро[3.3]гептанів у проектах з розробки лікарських препаратів спонукала нас звернути увагу на значно меншою мірою досліджені ізомерні 1-азаспіро[3.3]гептани, як нове покоління біоізостерів піперидину (схема 4.1) [159–161].

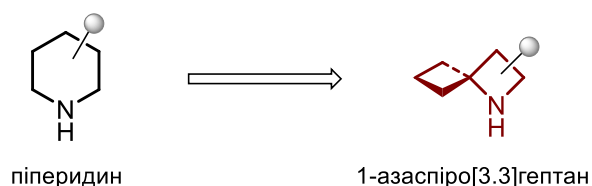


Схема 4.1

Не дивно, що полізаміщені 1-азаспіро[3.3]гептани на сьогодні вже відомі у літературі [162–165]. Однак нас цікавив модульний підхід, який би дозволяв одержання сполук лише з одним замісником (одним вихідним вектором) в ядрі без додаткового (полі)заміщення. Зі структурної точки зору ми передбачали, що саме такі сполуки зможуть стати біоізостерною заміною для монозаміщених піперидинів.

Незважаючи на те, що незаміщений 1-азаспіро[3.3]гептан є комерційно доступним у кількох постачальників хімічних реагентів за ціною від 200 до 900 євро за грам, а його *N*-заміщені похідні вже можна знайти в ряді патентів [166–171], літературні дані про його синтез все ще не були опубліковані. Описаний лише синтез його *N*-бензильної похідної в міліграмовому масштабі [172]. Отже нам потрібно було розробити практичний модульний метод одержання 1-азаспіро[3.3]гептанів з використанням доступних вихідних матеріалів. Варто зазначити, що β -лактам **4.1** (схема 4.2) був описаний в літературі [173–177]. Його відновлення мало б забезпечити утворення цільового 1-азаспіро[3.3]гептану, однак, з незрозумілих причин, це не було описано раніше. Наше занепокоєння полягало в тому, що напружений β -лактам **4.1** міг зазнавати

небажаного розкриття циклу при спробі відновлення [178], але ми все ж таки вирішили спробувати.

Синтез. Синтез 1-азаспіро[3.3]гептану ми розпочали з комерційно доступного циклобутанону (**4.2**) (схема 4.2). Реакція Віттіга дала алкен **4.3**, який після додавання ізоціанату Графа, $\text{ClO}_2\text{S-NCO}$ [179], утворив лактам **4.1** згідно з літературною процедурою [173] (схема 4.2).

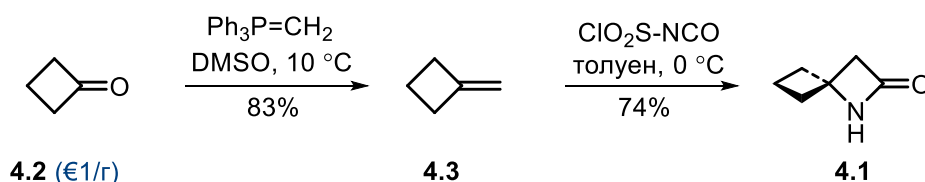


Схема 4.2

Далі ми здійснили спробу відновлення лактаму **4.1**. Реакція з $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ дійсно дала цільовий амін **4.1a**, однак ми також спостерігали значне розкриття кільця β -лактаму з утворенням відповідного аміноспирту **C** (схема 4.3, наведено виходи за даними ^1H ЯМР). Аналогічний результат був отриманий з $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$. Водночас відновлення за допомогою LiAlH_4 спрацювало краще, але розщеплення β -лактамуного кільця все ще мало місце (аміноспирт **C**). Зрештою, було знайдено, що використання алану – AlH_3 дозволило отримати бажаний амін **4.1** із чудовим виходом 89%. Далі ми відтворили ключову стадію відновлення у мультиграмовому масштабі. Неочищений продукт був перетворений на відповідний гідрохлорид **4.1a·HCl** і виділений у вигляді білої твердої речовини з виходом 66%.

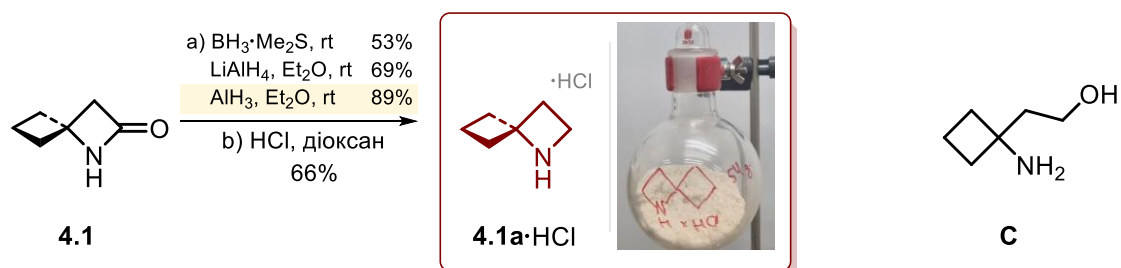


Схема 4.3

Структура **4.1a·HCl** була підтверджена за допомогою рентгено-структурного дослідження (рис. 4.1). Таким чином, оптимізована методика дозволила синтезувати 54 г сполуки **4.1a·HCl** за один синтетичний підхід.

Межі застосування реакції. Далі ми дослідили межі застосування розробленого підходу. Були випробувані різні заміщені алкени, більшість з яких були отримані за реакцією Віттіга з відповідних циклобутанонів. Було знайдено, що алкіл-, арил-, діалкіл- і бензилоксизаміщені алкени були добре сумісні зі стадією циклоприєднання, що дозволило легко отримати β -лактами **4.4-4.11** (схема 4.4, відновлення **4.6** та **4.11** проводили LiAlH_4). Подальше відновлення давало 1-азаспіро[3.3]гептани **4.4a-4.11a**. Лактами, що містять карбоксиметильну ($-\text{CO}_2\text{Me}$) групу відновлювали до водорозчинних аміноспиртів **4.12a-4.14a**, які були далі *N*-захищені з утворенням *N*-Вос-аміноспиртів **Вос-(4.12a-4.14a)** для полегшення виділення продуктів реакції. Подібним чином лактами, що містять нітрильну ($-\text{CN}$) групу утворювали діаміни **4.15a** і **4.16a**, які далі також були перетворені на *N*-захищені похідні **Вос₂-4.15a** та **Вос₂-4.16a**.

Слід зазначити, що всі продукти, зображені на схемі 4.4, були отримані в грамових кількостях. У більшості випадків β -лактами утворювалися з чистотою більше 90% після стандартної обробки реакційної суміші. У міліграмовому масштабі продукти були очищені для одержання аналітичних зразків. Однак у грамових масштабах ми використовували їх безпосередньо в наступній стадії відновлення і таким чином забезпечили вищий загальний вихід цільових 1-азаспіро[3.3]гептанів.

Будова сполук **Вос-4.14a**, **4.15** і **Вос₂-4.16a** підтверджена за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 4.1).

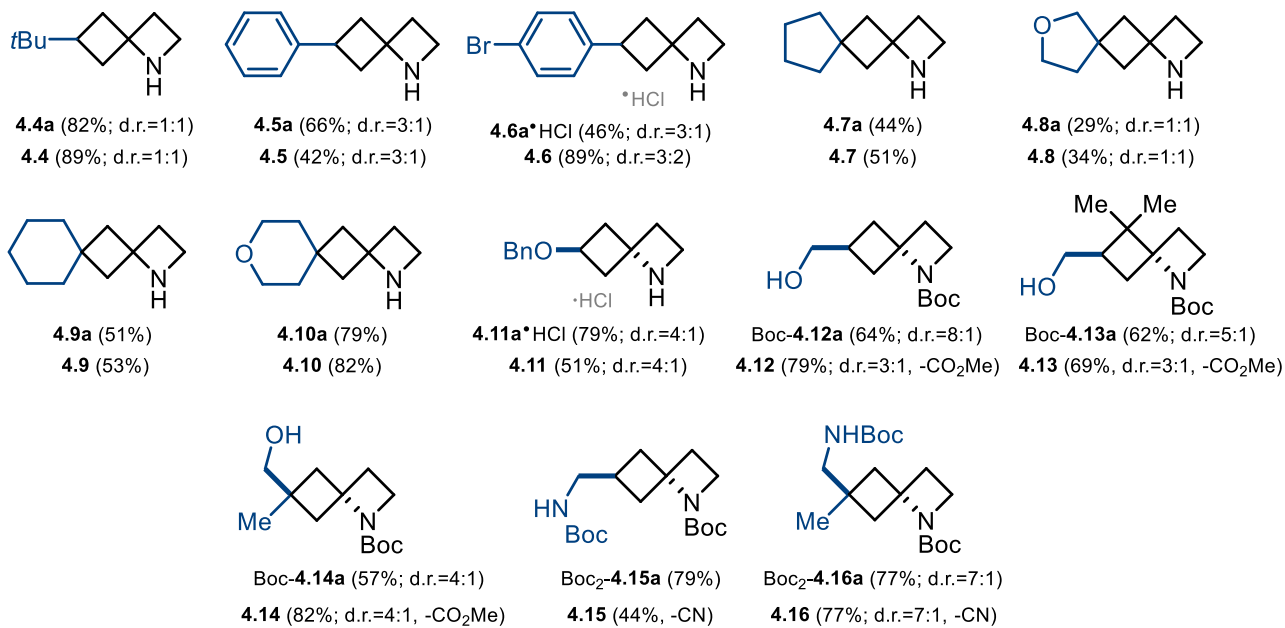
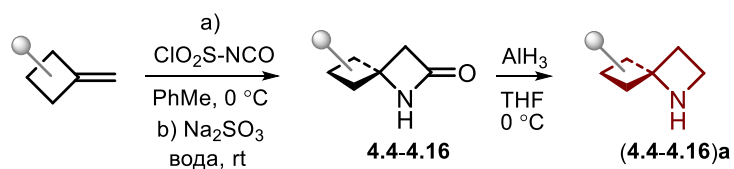
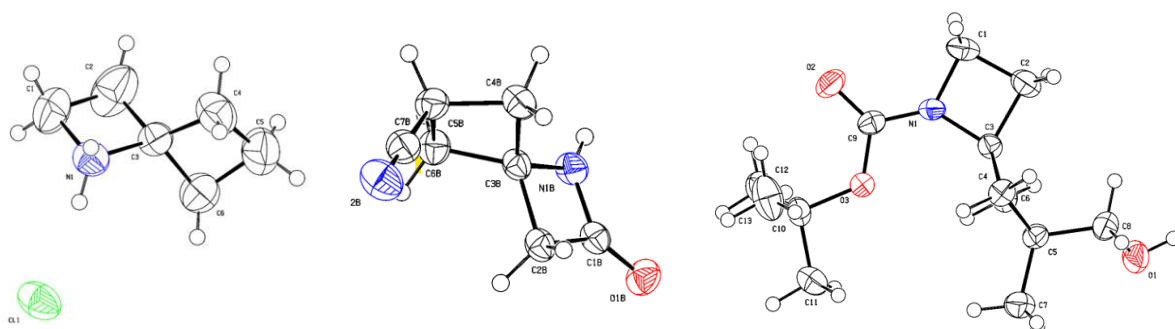


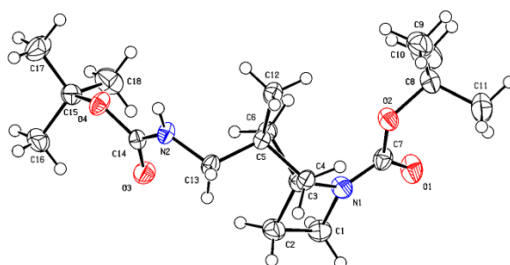
Схема 4.4



4.1a·HCl

4.15

Boc-4.14a



Boc₂-4.16a

Рис. 4.1. Молекулярні структури сполук **4.1a·HCl**, **4.15**, **Boc-4.14a** та **Boc₂-4.16a** за даними РСД

Модифікації. Використання заміщених алкенів дозволило урізноманітнити 1-азаспіро[3.3]гептани у циклобутановому кільці (схема 4.4). У свою чергу, для урізноманітнення азетидинового кільця ми захистили β -лактаму **4.1** трет-бутилдиметилсилільною ($-\text{SiMe}_2\text{tBu}$) групою з одержанням сполуки **4.17** (схема 4.5, [a]) як електрофіли використовували Alk-I, [b] – Alk-Br, [c] – кетони, [d] – 2 екв. MeI, [e] – 2 екв. Me_2S_2). Обробка захищеного лактаму **4.17** LDA генерувала карбаніон, який далі реагував з різними електрофілами – алкілйодидами, алкілбромідами, кетонами, Me_2S_2 – з утворенням (після зняття *N*-захисної групи) відповідних β -лактамів **4.18-4.28**. Варто зазначити, що надлишок електрофілу та основи приводив до утворення біс-функціоналізованих продуктів **4.27** і **4.28**. Відновлення β -лактаманого кільця аланом плавно дало бажані 1-азаспіро[3.3]гептани **4.18a-4.28a**. У випадку амінів **4.19a**, **4.21a**, **4.22a** і **4.28a** були отримані вільні основи з чистотою близько 90%, які були очищені перетворенням на кристалічні гідрохлориди – **4.19a·HCl**, **4.21a·HCl**, **4.22a·HCl** та **4.28a·HCl**.

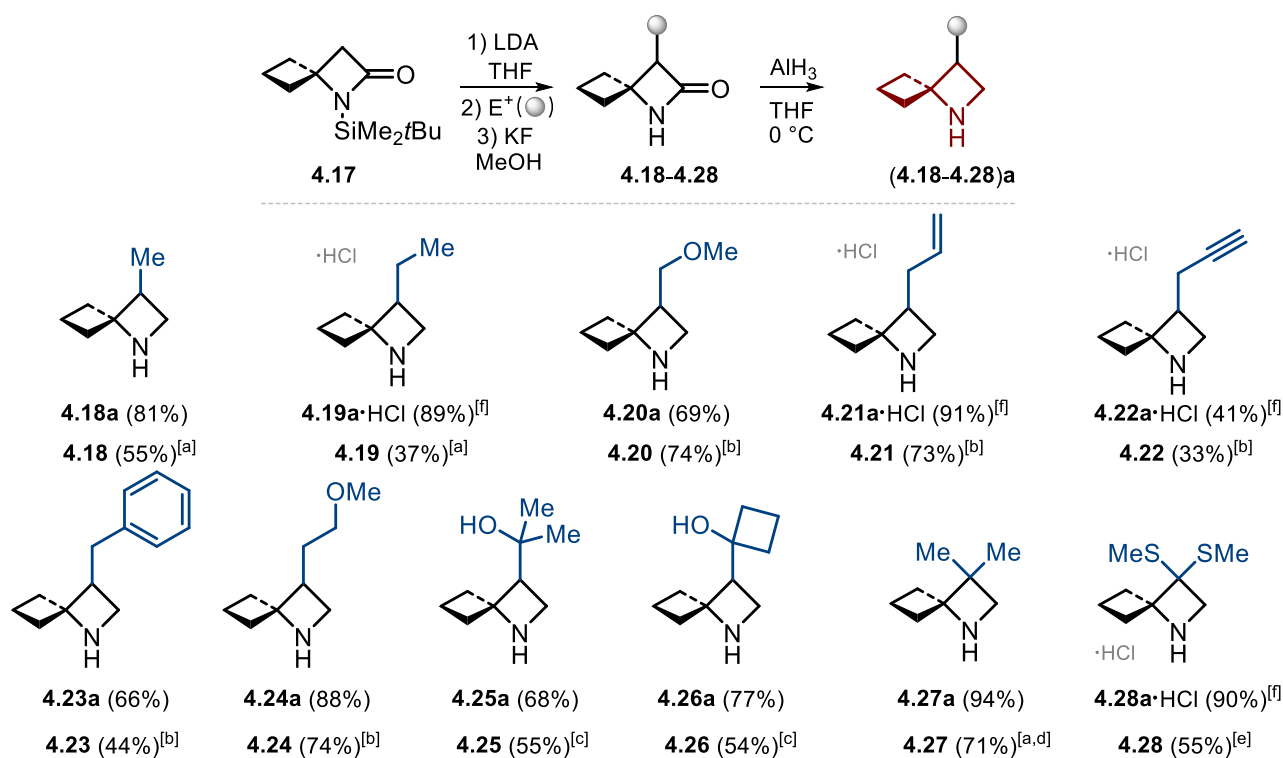


Схема 4.5

Структуру сполуки **4.28a·HCl** було підтверджено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 4.2).

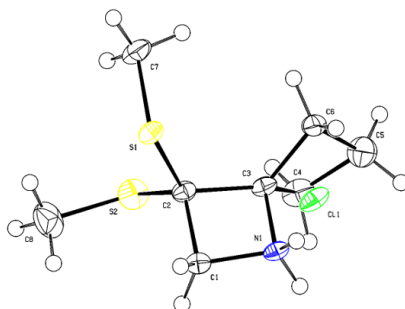


Рис. 4.2. Молекулярна структура сполуки **4.28a·HCl** за даними РСД

Далі були виконані модифікації ядра 1-азаспіро[3.3]гептану для отримання будівельних блоків для потреб медичної хімії. Так, окиснення за Сверном аміноспирту **Вос-4.12a** дало *N*-Вос аміноальдегід **4.29** з виходом 80% (схема 4.6). Реакція останнього з гліоксалем/ $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ та після зняття *N*-захисту давала імідазол **4.30·2HCl**. Реакція альдегіду **4.29** з гідроксиламіном з подальшим відновленням проміжного оксиму дала *N*-Вос захищений діамін **4.31·HCl**.

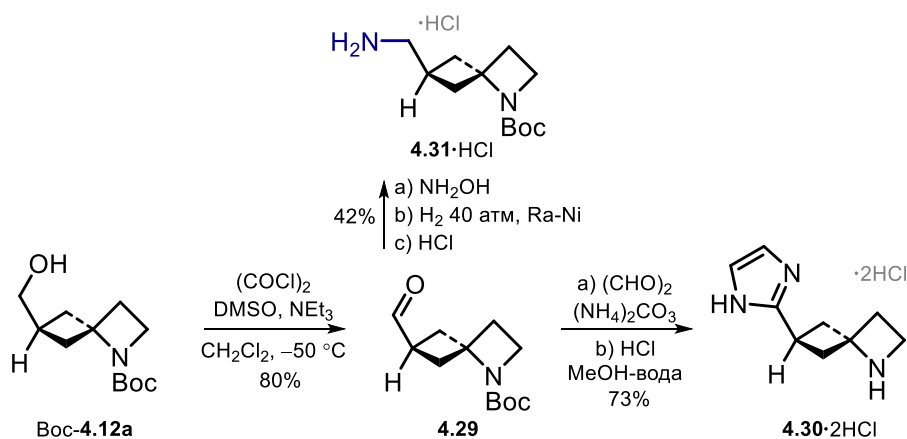
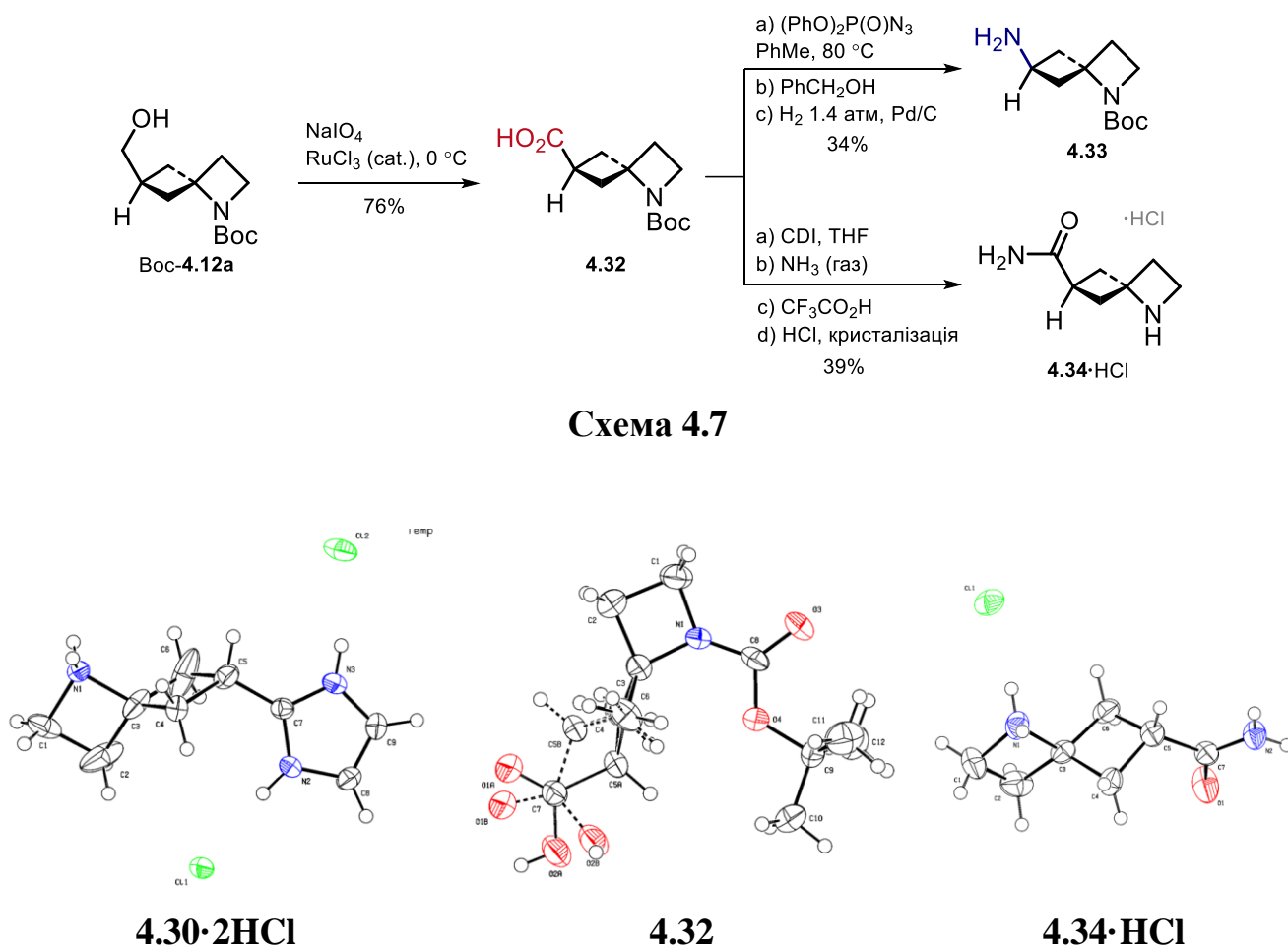


Схема 4.6

Окиснення спиртової групи в **Вос-4.12a** дією $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ (кат.) дало *N*-Вос амінокислоту **4.32** з виходом 76%. Утворення амиду та зняття *N*-Вос захисту дали азетидин **4.34·HCl**. Цікава реакція карбонової кислоти **4.32** з подальшим розщепленням групи *N*-Cbz привела до утворення *N*-Вос

захищеного діаміну **4.33** (схема 4.7). Структури продуктів **4.30·2HCl**, **4.32** і **4.34·HCl** підтверджені за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 4.3).



Захист аміну **4.1a·HCl** дією Boc_2O з подальшою обробкою *втор*-BuLi/TMEDA та додаванням сухого льоду дали унікальну амінокислоту **4.35** – аналог α -піпеколінової кислоти (схема 4.8). Окиснення спиртової групи похідних **Boc-4.13a** і **Boc-4.14a** $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ (кат.) дало амінокислоти **4.36** і **4.37** відповідно. Структуру сполуки **4.37** було підтверджено за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 4.4). *N*-Boc-захист аміну **4.21a** та подальше окиснювальне розщеплення вінільної групи привели до утворення іншої амінокислоти **4.38** з виходом 70%.

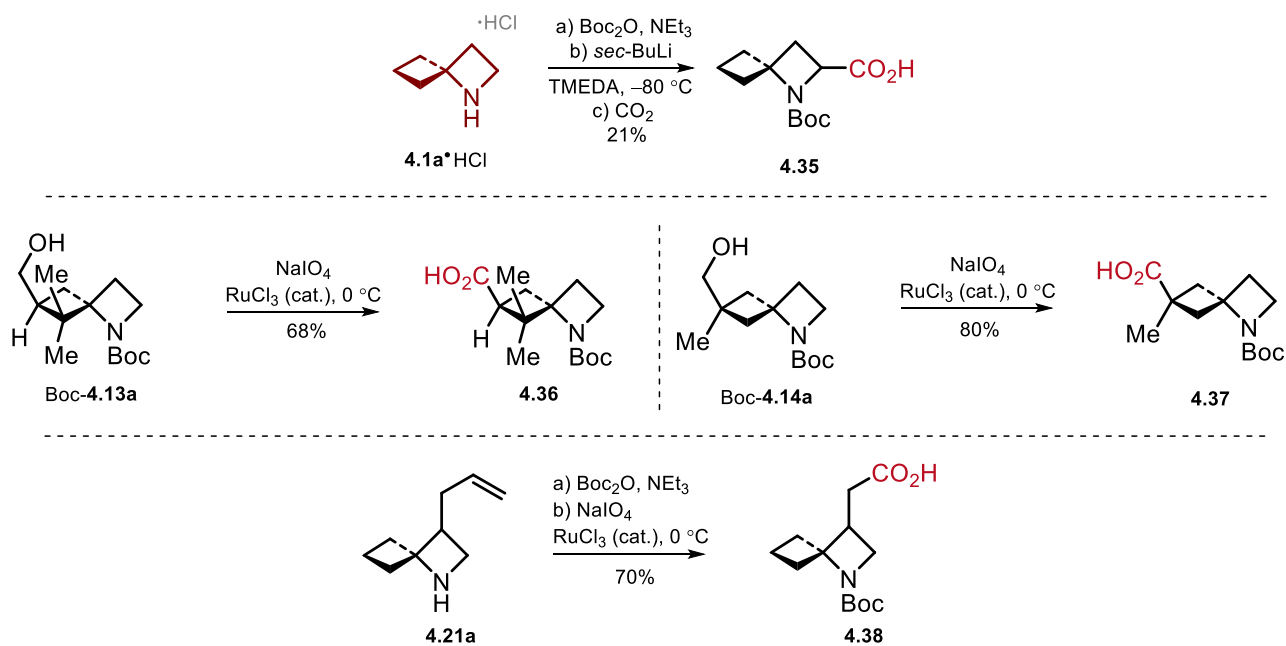


Схема 4.8

N-Boc захист азетидину **4.28a·HCl** і подальше окиснювальне розщеплення тіокетального фрагмента за допомогою Ag^+/N -хлоросукциніміду (NCS) дали амінокетон **4.39** із виходом 67% (схема 4.9). Відновлення карбонільної групи сплуки **4.39** дало аміноспирт **4.40** з виходом 90%. З іншого боку реакція кетону **4.39** з гідроксиламіном з подальшим відновленням проміжного оксиму нікелем Ренея дала *N*-Boc захищений діамін **4.41** з виходом 67%.

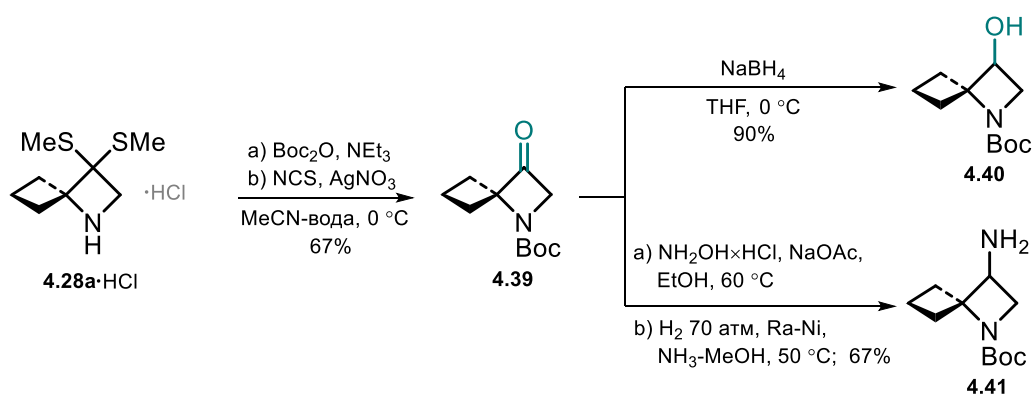


Схема 4.9

N-Boc захист β -лактаму **4.1** за допомогою $Boc_2O/DMAP$ дав сполуку **4.42** (схема 4.10). Наступна реакція похідної **4.42** з $(Me_3SO)I$ та $KOtBu$ дала

проміжний сульфоксоній-ілід, який після обробки $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ дав спіроциклічний піролідин **4.43** із загальним виходом 47% [180]. Варто зауважити, що спіроциклічні піролідини є популярними будівельними блоками у медичній хімії [181]. Реакція Горнера – Вадсворта – Еммонса активованого аміду **4.42** дала енамід **4.44** з виходом 64%. Стандартне $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ -каталізоване гідрування подвійного зв'язку та подальше омилення естерної групи забезпечило майже кількісний вихід β -амінокислоти **4.45**, яка є ізомером γ -амінокислоти **4.38**.

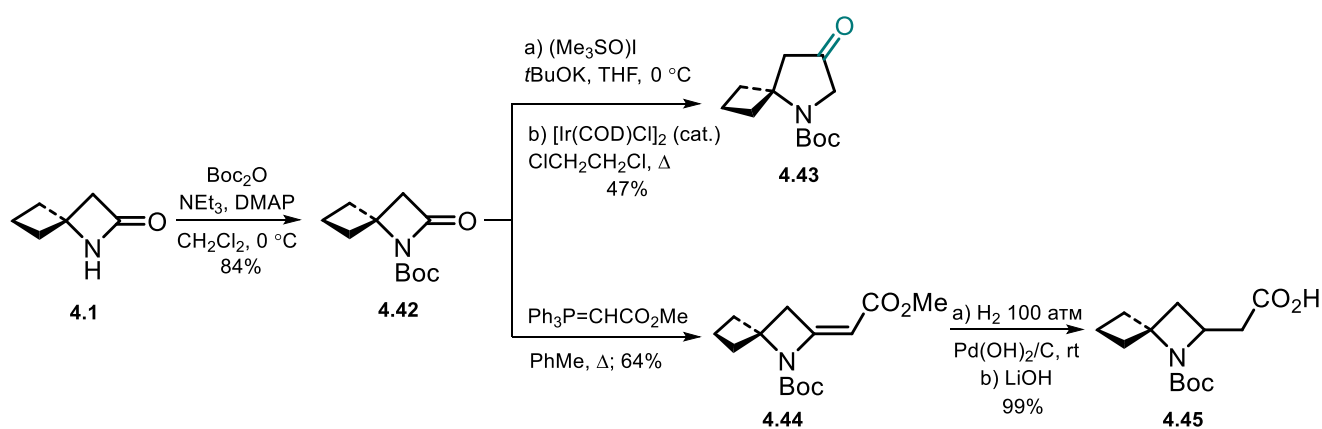


Схема 4.10

O-Мезилуванням аміноспирту **Вос-4.12a** та нуклеофільним заміщенням під дією CsF в ДМСО отримано сполуку **4.46** з виходом 50%. Подальше кислотне розщеплення групи *N*-Вос дало флуорозаміщений амін **4.47·HCl** (схема 4.11).

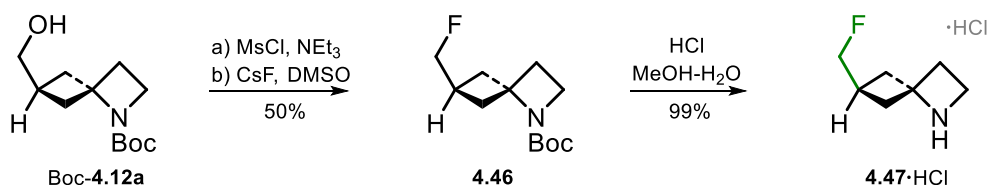


Схема 4.11

Розщеплення зв'язку *O*-Вп в аміні **4.11a** привело до утворення аміноспирту **4.48** з виходом 89%, який далі був перетворений на *N*-Вос захищений аміноспирт **4.49** (схема 4.12).

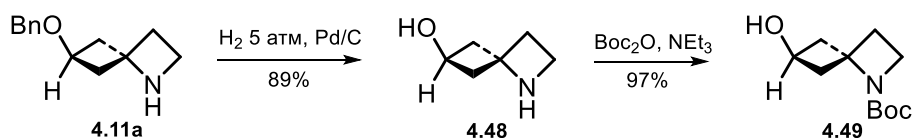


Схема 4.12

Подальше окиснення спиртової групи сполуки **4.49** реагентом Десса – Мартина дало кетон **4.50** (схема 4.13). Реакція останнього з Et_2NSF_3 і наступне зняття *N*-Boc захисту дало ще один флуорований амін **4.51·HCl** із загальним виходом 57% [182]. Нарешті, *O*-мезилування спирту **4.49** дало сполуку **4.52**, реакція якої з Bu_4NF у THF привело до одержання похідної **4.53**. Після кислотного зняття *N*-Boc захисної групи був здійснений синтез флуораміну **4.54·HCl**.

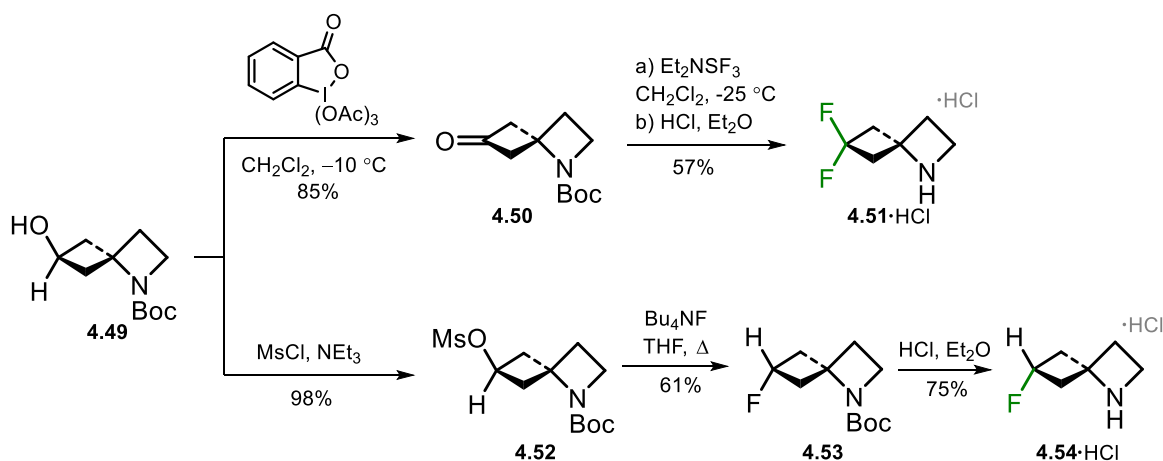


Схема 4.13

Будова сполук **4.47·HCl**, **4.50** і **4.51·HCl** підтверджена за допомогою рентгеноструктурного дослідження (рис. 4.4).

Характеристика. Синтезувавши різні замічені 1-азаспіро[3.3]гептани ми зосередили увагу на вивченні їхніх експериментальних фізико-хімічних властивостей.

Основність амінів. Основність атома нітрогену є ключовою характеристикою амінів і часто відповідає за токсичність біоактивних сполук [183]. Тому були визначені експериментальні значення pK_a для гідрохлоридів

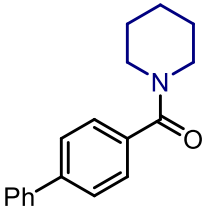
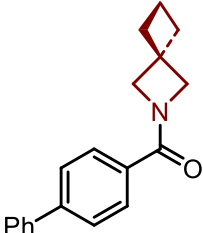
Фізико-хімічні властивості. Для кращого розуміння впливу заміни піперидинового кільця на 1-азаспіро[3.3]гептановий скелет ми підготували три модельні сполуки **4.57-4.59** – амід піперидину (**4.57**), ізомерний амід на основі 2-азаспіро[3.3]гептану (**4.58**) та 1-азаспіро[3.3]гептан (**4.59**). Було показано, що заміна піперидинового кільця сполуки **4.57** на його біциклічні аналоги (похідні **4.58** та **4.59**) призводить до зменшення розчинності у воді: 136 мкМ (**4.57**) проти 12 мкМ (**4.58**) та проти 13 мкМ (**4.59**) (табл. 4.2).

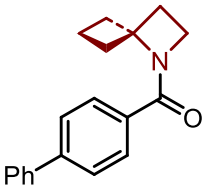
Для оцінки впливу заміни піперидинового кільця біциклічними аналогами на ліпофільність використовували два параметри: розрахункову (clogP) (ChemAxon, версія 22.13) та експериментальну (logD) ліпофільності. Ми очікували, що заміна піперидинового кільця ізомерними азаспіро[3.3]гептанами або збереже, або дещо знизить ліпофільність: clogP = 3,8 (**4.57**) проти 3,8 (**4.58**), проти 3,6 (**4.59**) (табл. 4.2). Натомість ми спостерігали невелике збільшення (на 0,3 одиниці) в експериментальних значеннях: logD_{7.4} = 3,3 (**4.57**) проти 3,6 (**4.58**), проти 3,6 (**4.59**).

Також було вивчено вплив заміни піперидину на метаболічну стабільність. Було показано, що включення обох азаспіро[3.3]гептанів знижує метаболічну стабільність у мікросомах печінки людини: CL_{int} (мкл×хв⁻¹×мг⁻¹) = 14 (**4.57**) проти 53 (**4.58**) проти 32 (**4.59**) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Фізико-хімічні властивості модельних сполук 4.57-4.59*

Модельні сполуки	Sol.	clogP	logD (7.4)	CL _{int}	t _{1/2}
4.57 	136	3,8	3,3	14	120,3
4.58 	12	3,8	3,6	53	31,4

Модельні сполуки		Sol.	clogP	logD (7.4)	CL _{int}	t _{1/2}
4.59		13	3,6	3,6	32	52,3

*Розчинність (Sol.): експериментальна кінетична розчинність у фосфатно-сольовому буфері, рН 7,4 (мкМ); clogP – розрахована ліпофільність; logD (7,4) – експериментальний коефіцієнт розподілу у системі *n*-октанол/натрій-фосфатний буфер, рН 7,4. Надійні значення logD можна отримати у межах 1,0-4,5. CL_{int} (внутрішній кліренс): експериментальна метаболічна стабільність у мікросомах печінки людини (мкл×хв⁻¹×мг⁻¹); t_{1/2} (хв): експериментальний напівчас метаболічної деградації

Важливо зазначити, що час напіврозпаду 1-азаспіро[3.3]гептану був майже вдвічі вищим порівняно з 2-азаспіро[3.3]гептаном: t_{1/2} (хв)= 31 (**4.58**) проти 52 (**4.59**) (табл. 4.2). Таким чином, модельні сполуки **4.58** і **4.59** мали подібну розчинність у воді та ліпофільність. Однак 1-азаспіро[3.3]гептан **4.59** був більш метаболічно стабільним, ніж 2-азаспіро[3.3]гептан **4.58**.

Кристалографічний аналіз. Далі ми порівняли геометричні параметри 1-азаспіро[3.3]гептанів з параметрами 2-заміщених піперидинів. Для цього ми використали модель вихідних векторів (*exit vector model*). У цьому методі замісники на дизаміщеному каркасі були змодельовані двома вихідними векторами n₁ і n₂ (рис. 4.5). Відносне просторове розташування векторів описують чотири геометричні параметри: відстань r між атомами N і C, плоскі кути φ₁ (між векторами n₁ і N-C) і φ₂ (між векторами n₂ і C-N), двогранний кут θ, який визначається векторами n₁, C-N і n₂. Також було виміряно додатковий репрезентативний параметр – відстань d між двома замісниками (рис. 4.5). Ми розраховали значення d, r, φ₁, φ₂ та /θ/ для 1,2-дизаміщених піперидинів за наявними в літературі даними рентгеноструктурних досліджень сполук **4.60**, **4.61**, та **4.62** (рис. 4.5).

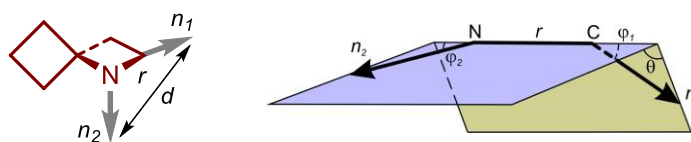


Рис. 4.5. Визначення векторів n_1 та n_2 , а також геометричних параметрів d , r , ϕ_1 , ϕ_2 і θ (як приклад наведено 1-азаспіро[3.3]гептан)

Виходячи з *N*-Вос амінокислоти **4.35** ми синтезували відповідні аміді **4.63** та **4.64** і змогли отримати монокристали обох сполук, придатні для рентгеноструктурного дослідження (рис. 4.6). Ці дані показали, що геометричні властивості 1,2-дизаміщених піперидинів загалом є подібними до властивостей 1-азаспіро[3.3]гептанів (табл. 4.3). Зокрема, відстань d в обох каркасах була близькою: 3,28-3,42 Å (**4.60-4.62**) проти 3,17-3,36 Å (**4.63**, **4.64**). Відстань r у піперидинах і 1-азаспіро[3.3]гептанах була однаковою: 1,45-1,47 Å (**4.60-4.62**) проти 1,45-1,47 Å (**4.63**, **4.64**). Кути ϕ_1 і ϕ_2 також були подібними в обох каркасах: 56-68° (**4.60-4.62**) проти 52-67° (63, 64). Однак ми спостерігали значну різницю у планарності між скаффолдами: $|\theta| = 89-110^\circ$ (**4.60-4.62**) проти 63-77° (**4.63**, **4.64**). Загалом чотири характеристики (відстані r і d ; кути ϕ_1 та ϕ_2) для 1-азаспіро[3.3]гептанів були майже ідентичними характеристикам 1,2-дизаміщених піперидинів.

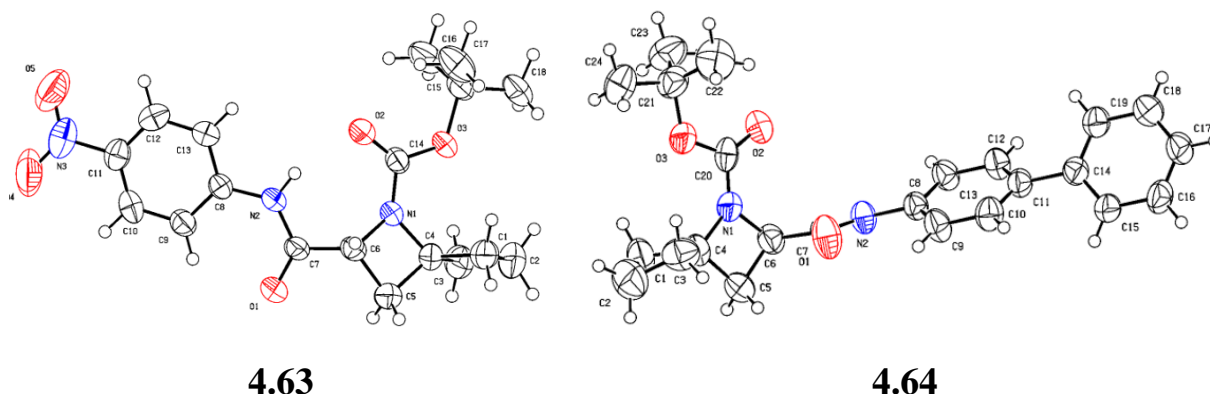
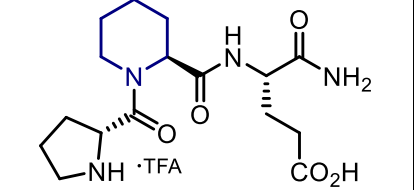
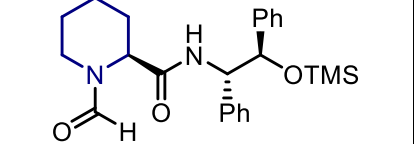
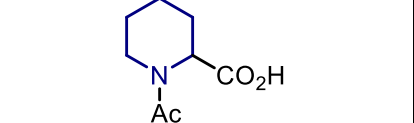
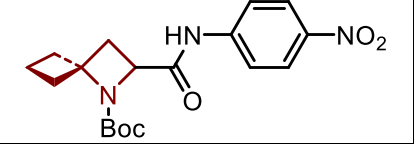
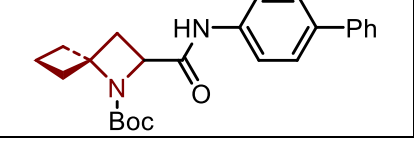


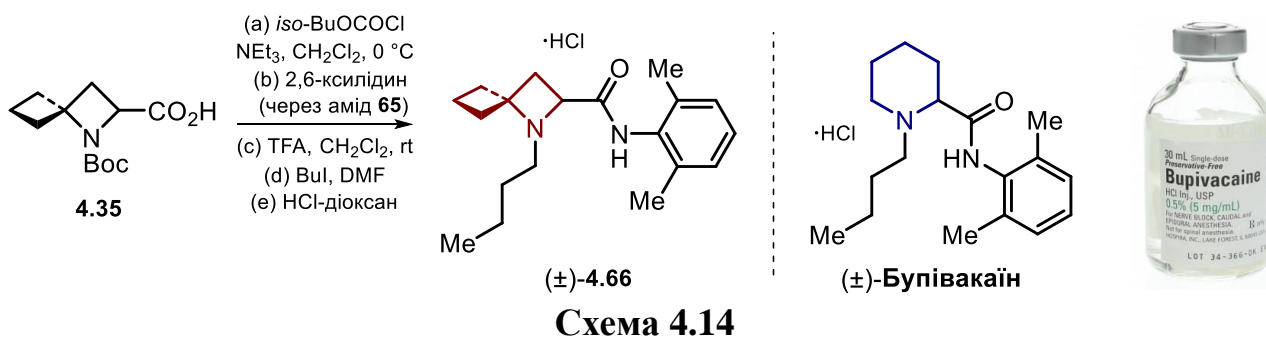
Рис. 4.6. Молекулярні структури сполук **4.63** та **4.64** за даними РСД

Геометричні параметри для 1,2-дизаміщених піперидинів 4.60-4.62
та 1-азаспіро[3.3]гептанів 4.63, 4.64*

Сполука	d (Å)	r (Å)	φ_1 (°)	φ_2 (°)	$ \theta $ (°)
	3.284(3)	1.473(3)	66.1(2)	62.0(2)	89.0(2)
	3.417(2)	1.459(2)	70.1(1)	58.8(1)	109.9(2)
	3.353	1.4539	68.8	55.51	97.04
	3.356(5)	1.472(4)	61.9(3)	52.9(3)	77.4(4)
	3.166(6)	1.453(6)	66.6(4)	52.4(4)	62.7(7)

* Наведено літературні дані для сполук **4.60** [184], **4.61** [185], **4.62** [186].

Біологічна активність. Для підтвердження перспектив заміни піперидинового кільця на залишок 1-азаспіро[3.3]гептанового каркасу у медичних проектах, ми спробували ввести цей скелет у структуру схваленого FDA препарату – місцевого анестетика бупівакаїну (схема 4.14). Варто зазначити, що бупівакаїн використовується на практиці у вигляді рацемічної суміші [187], тому для первинного підтвердження концепції ми синтезували його рацемічний спіроциклічний аналог (схема 4.14). Синтез розпочинали з амінокислоти *N*-Boc **4.35**. Активація карбонової кислоти та реакція з 2,6-ксиліденом дали амід **4.65**, а подальше зняття захисної групи *N*-Boc та алкілювання нітрогену за допомогою BuI дали бажану сполуку **4.66**.



Далі ми експериментально виміряли анестезуючу активність бупівакаїну та його спіроциклічного аналога **4.66** *in vivo*. Ми досліджували антиноцицептивний ефект бупівакаїну та сполуки **4.66** за допомогою вже згадуваного тесту на рух хвостом [188] у мишей-самців Balb/cAnN. Результати наведені на рис. 4.7 та рис. 4.8. З одного боку, сполука **4.66** виявилася дещо менш активною порівняно з бупівакаїном, проте з іншого боку, похідна **4.66** продемонструвала значний рівень анальгетичної активності порівняно з носієм. Цей біологічний експеримент підтвердив нашу початкову гіпотезу про те, що 1-азаспіро[3.3]гептан справді може діяти як біоізомер піперидину.

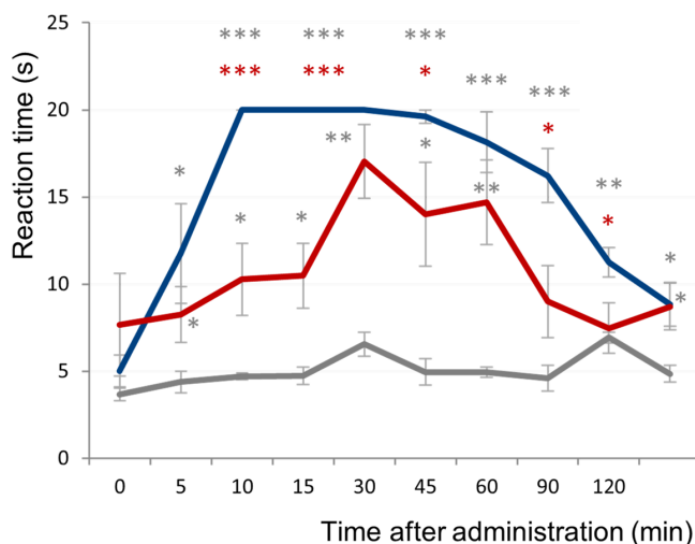


Рис. 4.7. Хід антиноцицептивного ефекту бупівакаїну (синій) та його аналога **4.66** (червоний) у тесті на рух хвостом

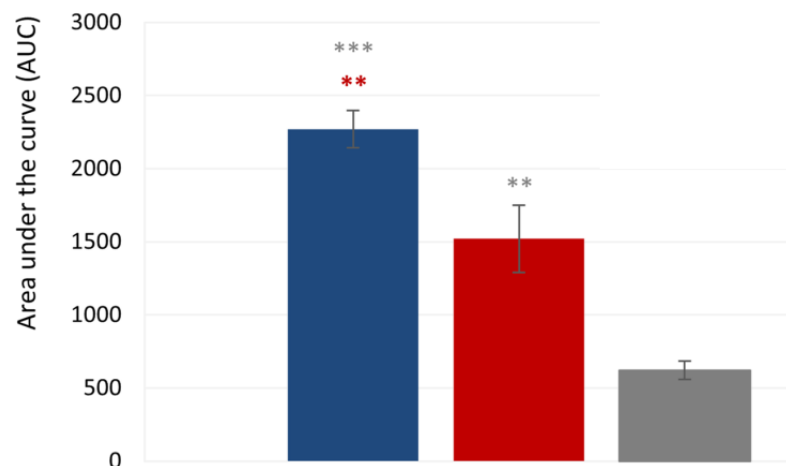


Рис. 4.8. Площа під кривою (AUC) затримки руху у тесті на рух хвостом для бупівакаїну (синій) та його аналога **4.66** (червоний)

Отже, ми синтезували, охарактеризували та підтвердили за допомогою біологічних експериментів нове покоління біоізостерів піперидину, а саме 1-азаспіро[3.3]гептани [189]. Цей каркас має подібну основність атома нітрогену, подібну розчинність та ліпофільність, і водночас покращену метаболічну стабільність порівняно з 2-азаспіро[3.3]гептаном. Здійснено включення 1-азаспіро[3.3]гептану у структуру місцевого анестетика бупівакаїну замість піперидинового кільця. Аналог препарату **4.66** показав значну анестетичну активність *in vivo*. Ми очікуємо, що після нашого дослідження 1-азаспіро[3.3]гептани знайдуть широке застосування у проектах з розробки лікарських препаратів у найближче десятиріччя.

РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

5.1. Загальна інформація

Для очищення розчинників використовували стандартні методики. Вихідні сполуки, використані в синтезах, одержані на ТОВ "НВП "ЄНАМІН", мали високий ступінь чистоти і не вимагали додаткового очищення. Колонкову хроматографію проводили з використанням як стаціонарної фази Kieselgel Merck 60 (230-400 меш). Для роботи використовували реактори високого тиску виробництва ТОВ "НВП "УКРОРГСИНТЕЗ". Мас-спектри отримані з застосуванням хімічної іонізації (CI) для LCMS та іонізації електронним ударом (EI) для GCMS. Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) зареєстровані з використанням іонізації електроспреем. Спектри ЯМР на ядрах ^1H -, ^{19}F - та ^{13}C -ЯМР зафіксовані при частоті 500 або 400.0 МГц, 376 МГц, 101 та 125 МГц відповідно. Хімічні зсуви наведені в м.ч. з використанням TMS (^1H , ^{13}C) та CFCl_3 (^{19}F) як внутрішніх стандартів. Діастереомерні співвідношення розраховані за комбінованими даними спектрів ЯМР, ВЕРХ (215 нм) та газової хроматографії.

5.2. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 2

Загальна методика синтезу N-TMS імінів. Розчин *N,N*-діізопропілетиламіну (1,1 екв) в гексані при перемішуванні обробляли свіжоперегнаним циклобутанкарбонілхлоридом (1 екв) при 0°C в атмосфері аргону. Суміш кип'ятили впродовж 2 год до утворення білого кристалічного осаду. Після охолодження до кімнатної температури осад відфільтровували, фільтрат переганяли при зниженому тиску (20 мм.рт.ст., 60°C). Дистилят використовували без додаткового очищення у вигляді розчину у гексані (потрібно використати якнайшвидше для наступної стадії через утворення осаду дикетену під час зберігання).

3,3-Диметоксициклобутиліден)метанон одержували за аналогічним підходом з використанням 3,3-диметоксициклобутанкарбонілхлориду.

Останній одержували з 3,3-диметоксициклобутанкарбонової кислоти та оксалілхлориду при -20°C у сухому CH_2Cl_2 .

Розчин гексаметилдисилазану (1,2 екв) у сухому THF обробляли 2,5 М розчином *n*-BuLi у гексані (1,1 екв) при 20°C в атмосфері аргону. Після перемішування впродовж 5 хв розчин охолоджували до -30°C та по краплинах додавали відповідний альдегід (1 екв) за цієї ж температури. Суміш залишали набувати кімнатної температури та видаляли розчинник при зниженому тиску до половини об'єму. Розчин розбавляли гексаном та відфільтровували утворений осад. Фільтрат використовували у наступних стадіях безпосередньо без додаткового очищення та зберігали у вигляді розчину у гексані.

Загальна методика синтезу спіроциклічних азетидионів 2.2a-2.10a, 2.2c, 2.9c. *N*-TMS-імін (1 екв) розчиняли у сухому гексані в атмосфері аргону. Розчин охолоджували до -20°C та додавали по краплинах циклобутиліденметанон (1,1 екв). Суміш перемішували 2 год за цієї температури і далі кип'ятили впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою і перемішували 1 год за кімнатної температури. Далі суміш концентрували при зниженому тиску, одержували β -лактам, який очищали перекристалізацією.

Загальна методика відновлення азетидионів в азетидини 2.2b, 2.3b, 2.6b-2.10b, 2.2d, 2.9d, 2.13, 2.14. LiAlH_4 (3 екв) суспендували у сухому THF та охолоджували одержану суспензію до 0°C . Далі додавали по краплинах триметилсилілхлорид (3,1 екв) та перемішували одержану суміш впродовж 2 год за цієї ж температури. Реакційну суміш охолоджували до -20°C та додавали невеликими порціями відповідний азетидион. Одержану суміш перемішували впродовж 2 днів за кімнатної температури. Надлишок LiAlH_4 обробляли 40% водн. розчином NaOH. Неорганічний осад відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску. Цільовий азетидин очищували перегонкою у вакуумі.

Загальна методика відновлення азетидионів в азетидини 2.4b та 2.5b. До розчину відповідного азетидиону (1 екв) в THF в атмосфері аргону

додавали по краплинах при перемішуванні за кімнатної температури комплекс боран-диметилсульфіду (1,5 екв). Суміш кип'ятили впродовж 2 днів в атмосфері аргону. Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляли 10% розчином HCl та кип'ятили впродовж 2 год. Водну фазу відділяли, промивали CH₂Cl₂ та нейтралізували додаванням 20% розчину NaOH. Азетидин декілька разів екстрагували МТВЕ. Об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували перегонкою у вакуумі.

3-Феніл-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.2a). Вихід 95.1 г (81%), жовтий порошок, Т.пл. 91°C. Очищували перекристалізацією з суміші гексан-EtOAc. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.41 – 7.34 (м, 2H), 7.34 – 7.27 (м, 1H), 7.27 – 7.21 (м, 2H), 6.33 (ушир. с, 1H), 4.50 (с, 1H), 2.56 – 2.46 (м, 1H), 2.39 – 2.25 (м, 1H), 2.18 – 2.01 (м, 1H), 2.05 – 1.89 (м, 1H), 1.78 – 1.58 (м, 1H), 1.55 – 1.40 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 174.0, 138.4, 128.8, 128.2, 126.4, 62.5, 62.3, 27.4, 25.0, 16.6. MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ розраховано для C₁₂H₁₄NO: 188.1; знайдено: 188.2. Аналіз розраховано для C₁₂H₁₃NO: C, 76.98; H, 7.00; N, 7.48. Знайдено: C, 76.75; H, 6.97; N, 7.50.

1-Феніл-2-азаспіро[3.3]гептан (2.2b). Вихід 59.9 г (76%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 72°C, 0.2 мм.рт.ст. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.41 – 7.33 (м, 4H), 7.30 – 7.23 (м, 1H), 4.70 (с, 1H), 3.73 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H), 3.46 (д, *J* = 7.0 Гц, 1H), 2.15 – 2.05 (м, 2H), 2.02 (ушир. с, 1H), 1.85 – 1.65 (м, 3H), 1.61 – 1.49 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 142.0, 128.3, 127.0, 126.7, 70.6, 57.5, 48.5, 32.4, 29.4, 16.4. MS (APEI) *m/z* [M] розраховано для C₁₂H₁₅N: 173.1; знайдено: 173.1. Аналіз розраховано для C₁₂H₁₅N: C, 83.19; H, 8.73; N, 8.08. Знайдено: C, 83.0.3; H, 8.75; N, 8.10.

3-(4-Флуорофеніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.3a). Вихід 23.0 г (59%), білий порошок, Т.пл. 140°C. Очищували перекристалізацією з суміші гексан-EtOAc. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.27 – 7.19 (м, 2H), 7.08 (т, *J* = 8.6 Гц, 2H), 5.99 (с, 1H), 4.49 (ушир. с, 1H), 2.57 – 2.45 (м, 1H), 2.37 – 2.25 (м, 1H), 2.15 – 1.93 (м, 2H), 1.77 – 1.63 (м, 1H), 1.53 – 1.40 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ

-114.6 (с). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.0 162.6 (д, $J = 246.5$ Гц), 134.2 (д, $J = 3.0$ Гц), 128.0 (д, $J = 8.2$ Гц), 115.8 (д, $J = 21.6$ Гц), 62.5, 61.6, 27.4, 25.0, 16.6. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FNO}$: 206.1; знайдено: 206.0. Аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}$: С, 70.23; Н, 5.89; N, 6.82. Знайдено: С, 70.23; Н, 5.89; N, 6.82.

1-(4-Флуорофеніл)-2-азаспіро[3.3]гептан (2.3b). Вихід 6.1 г (81%), білий порошок, Т.пл. 131°C. Очищували перекристалізацією з МТВЕ- CH_3CN . ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10.14 (ушир. с, 1H), 9.81 (ушир. с, 1H), 7.69 (дд, $J = 7.6, 5.7$ Гц, 1H), 7.31 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 5.29 (ушир. с, 1H), 3.99 (с, 1H), 2.27 – 2.10 (м, 1H), 2.06 – 1.91 (м, 1H), 1.82 – 1.60 (м, 1H), 1.53 – 1.35 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 162.3 (д, $J = 245.7$ Гц), 130.1 (д, $J = 8.4$ Гц), 129.6 (д, $J = 3.0$ Гц), 115.5 (д, $J = 21.6$ Гц), 68.6, 54.0, 46.2, 30.8, 28.0, 15.0. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}$: 192.1; знайдено: 192.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FN}$: С, 75.36; Н, 7.38; N, 7.32. Знайдено: С, 75.12; Н, 7.40; N, 7.34.

3-(Піридин-3-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.4a). Вихід 64.0 г (77%), жовтий порошок, Т.пл. 116°C. Очищували перекристалізацією з МТВЕ- EtOAc . ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.52 (с, 2H), 8.28 (ушир. с, 1H), 7.66 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.45 – 7.39 (м, 1H), 4.56 (с, 1H), 2.46 – 2.33 (м, 1H), 2.34 – 2.21 (м, 1H), 1.94 – 1.76 (м, 2H), 1.72 – 1.57 (м, 1H), 1.42 – 1.26 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 172.1, 148.9, 147.9, 134.7, 133.8, 123.5, 61.4, 57.7, 26.6, 24.3, 16.1. MS (APEI) m/z $[\text{M}]$ розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: 188.1; знайдено: 188. Аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: С, 70.19; Н, 6.43; N, 14.88. Знайдено: С, 70.06; Н, 6.46; N, 14.85.

1-(Піридин-3-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан дигідрохлорид (2.4b). Вихід 24.9 г (62%), білий порошок, Т.пл. 174°C. Очищували перегонкою при 91°C, 0.2 мм.рт.ст. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13.73 (ушир. с, 1H), 10.52 (ушир. с, 1H), 10.38 (ушир. с, 1H), 9.26 (с, 1H), 8.98 – 8.89 (м, 2H), 8.14 – 8.08 (м, 1H), 5.59 (с, 1H), 4.09 (д, $J = 16.7$ Гц, 2H), 2.39 – 2.26 (м, 1H), 2.25 – 2.11 (м, 1H), 2.11 – 1.95 (м, 1H), 1.82 – 1.71 (м, 1H), 1.71 – 1.58 (м, 1H), 1.55 – 1.39 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 144.0, 143.0, 142.1, 132.6, 126.6, 65.6, 54.5, 45.9, 30.9,

28.1, 15.0. **MS** (APCI) m/z [M+H] розраховано для $C_{11}H_{15}N_2$: 175.1; знайдено: 175.1. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{16}Cl_2N_2$: C, 53.46; H, 6.53; Cl, 28.69; N, 11.33. Знайдено: C, 53.58; H, 6.55; Cl, 28.59; N, 11.29.

3-(Піридин-4-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.5a). Вихід 68.1 г (64%), бежевий порошок, Т.пл. 154°C. Очищували перекристалізацією з МТВЕ-EtOAc. **1H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.59 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H), 7.18 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H), 6.78 (ушир. с, 1H), 4.48 (с, 1H), 2.60 – 2.43 (м, 1H), 2.41 – 2.25 (м, 1H), 2.13 – 1.89 (м, 2H), 1.80 – 1.61 (м, 1H), 1.49 – 1.32 (м, 1H). **^{13}C ЯМР** (126 МГц, $CDCl_3$) δ 173.5, 150.2, 147.7, 121.2, 62.9, 60.9, 27.6, 25.0, 16.7. **MS** (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для $C_{11}H_{13}N_2O$: 189.1; знайдено: 189.2. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{12}N_2O$: C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88. Знайдено: C, 70.01; H, 6.45; N, 14.87.

1-(Піридин-4-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан (2.5b). Вихід 41.6 г (67%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 90°C, 0.2 мм.рт.ст. **1H ЯМР** (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.53 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.25 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.64 (с, 1H), 3.73 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.38 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.06 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 1.94 (ушир. с, 1H), 1.81 – 1.64 (м, 1H), 1.64 – 1.45 (м, 1H). **^{13}C ЯМР** (126 МГц, $CDCl_3$) δ 150.7, 149.8, 121.6, 69.0, 57.4, 48.3, 32.3, 29.3, 16.4. **MS** (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для $C_{11}H_{15}N_2$: 175.1; знайдено: 175.2. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{14}N_2$: C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88. Знайдено: C, 70.05; H, 6.46; N, 14.84.

1-(Тіофен-3-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан гідрохлорид (2.6b). Вихід 3.2 г (17%), бежевий порошок, Т.пл. 132°C. Очищували перекристалізацією з МТВЕ- CH_3CN . **1H ЯМР** (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10.08 (ушир. с, 1H), 9.76 (ушир. с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.67 (ушир. с, 1H), 7.41 (д, $J = 4.2$ Гц, 1H), 5.33 (с, 1H), 3.94 (ушир. с, 2H), 2.17 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 1.99 (т, $J = 13.0$ Гц, 1H), 1.83 – 1.62 (м, 2H), 1.55 – 1.35 (м, 1H). **^{13}C ЯМР** (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 134.5, 127.4, 127.1, 125.4, 65.4, 53.8, 46.2, 30.7, 28.2, 15.1. **MS** (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для $C_{10}H_{14}NS$: 180.1; знайдено: 180.1. Аналіз розраховано для $C_{10}H_{14}ClNS$: C, 55.67; H, 6.54; Cl, 16.43; N, 6.49; S, 14.86. Знайдено: C, 55.52; H, 6.51; Cl, 16.48; N, 6.52; S, 14.83.

3-(Фуран-2-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.7a). Вихід 36.2 г (49%), жовтий порошок, Т.пл. 79°C. Очищували перекристалізацією з суміші гексан-

EtOAc-МТВЕ. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.42 (ушир. с, 1H), 6.39 – 6.35 (м, 1H), 6.29 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 5.88 (ушир. с, 1H), 4.52 (с, 1H), 2.56 – 2.45 (м, 1H), 2.40 – 2.31 (м, 1H), 2.32 – 2.22 (м, 1H), 2.10 – 1.98 (м, 1H), 1.84 – 1.69 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 173.5, 152.0, 142.4, 110.1, 107.4, 61.8, 55.5, 26.7, 24.9, 16.3. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 178.1; знайдено: 178.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90. Знайдено: C, 67.64; H, 6.29; N, 7.93.

1-(Фуран-2-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан (2.7b). Вихід 10.7 г (92%), жовта олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 54°C , 0.2 мм.рт.ст. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.40 – 7.36 (м, 1H), 6.37 – 6.31 (м, 1H), 6.24 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 4.63 (с, 1H), 3.64 – 3.55 (м, 2H), 2.21 – 2.04 (м, 3H), 1.97 – 1.80 (м, 2H), 1.80 – 1.70 (м, 1H), 1.69 – 1.55 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 156.1, 142.0, 110.2, 106.7, 64.9, 57.8, 48.3, 33.0, 30.2, 16.4. MS (APEI) m/z $[\text{M}]$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$: 163.1; знайдено: 163.0. Аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 73.59; H, 8.03; N, 8.58. Знайдено: C, 73.32; H, 8.06; N, 8.62.

3-Ізопропіл-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.8a). Вихід 72.2 г (87%), білий порошок, Т.пл. 56°C . Очищували перекристалізацією з гексану. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.49 (ушир. с, 1H), 3.00 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 2.47 – 2.33 (м, 1H), 2.22 – 2.10 (м, 2H), 2.11 – 1.97 (м, 1H), 1.93 – 1.75 (м, 1H), 1.67 – 1.51 (м, 1H), 0.97 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.89 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 174.5, 65.0, 58.4, 30.1, 27.5, 24.3, 19.3, 19.1, 17.2. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$: 154.1; знайдено: 154.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$: C, 70.55; H, 9.87; N, 9.14. Знайдено: C, 70.37; H, 9.90; N, 9.17.

1-Ізопропіл-2-азаспіро[3.3]гептан (2.8b). Вихід 29.8 г (77%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 47°C , 4 мм.рт.ст. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.50 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.26 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.00 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H), 2.46 – 2.27 (м, 1H), 2.05 – 1.60 (м, 6H), 0.87 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 0.79 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 72.6, 57.5, 45.9, 32.7, 31.7, 28.9, 18.5, 18.4, 16.7. MS (APEI) m/z $[\text{M}]$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}$: 139.1; знайдено:

139.2. Аналіз розраховано для $C_9H_{17}N$: С, 77.63; Н, 12.31; N, 10.06. Знайдено: С, 77.51; Н, 12.27; N, 10.11.

3-Циклопропіл-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.9a). Вихід 98.7 г (98%), білий порошок. Сирий продукт (чистота ~80%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.18 (ушир. с, 1H), 4.23 – 4.00 (м, 1H), 2.54 – 2.22 (м, 2H), 2.18 – 1.94 (м, 2H), 1.93 – 1.60 (м, 2H), 0.66 – 0.41 (м, 1H), 0.12 – 0.07 (м, 2H), 0.07 – 0.00 (м, 2H). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_9H_{14}NO$: 152.1; знайдено: 152.2.

1-Циклопропіл-2-азаспіро[3.3]гептан гідрохлорид (2.9b). Вихід 29.4 г (24%), білий порошок, Т.пл. 102°C. Очищували перекристалізацією з суміші МТВЕ-діоксан. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.46 (ушир. с, 2H), 3.70 (кв, $J = 10.3$ Гц, 2H), 3.34 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 2.49 – 2.34 (м, 1H), 2.16 – 1.91 (м, 3H), 1.87 – 1.60 (м, 2H), 1.39 – 1.20 (м, 1H), 0.78 – 0.63 (м, 1H), 0.64 – 0.51 (м, 1H), 0.48 – 0.36 (м, 1H), 0.34 – 0.19 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 72.4, 52.7, 44.2, 31.1, 27.8, 15.8, 9.4, 3.1, 2.9. MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_9H_{16}N$: 138.1; знайдено: 138.2. Аналіз розраховано для $C_9H_{16}ClN$: С, 62.24; Н, 9.29; Cl, 20.41; N, 8.06. Знайдено: С, 62.45; Н, 9.33; Cl, 20.34; N, 8.02.

3-(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.10a). Вихід 127.6 г (71%), жовтий порошок, Т.пл. 138°C. Очищували перекристалізацією з суміші гексан-EtOAc. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.63 (ушир. с, 1H), 3.97 (д, $J = 10.8$ Гц, 2H), 3.39 (кв, $J = 18.8, 11.2$ Гц, 2H), 3.10 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 2.47 – 2.34 (м, 1H), 2.35 – 2.25 (м, 1H), 2.25 – 2.12 (м, 2H), 2.12 – 1.98 (м, 1H), 1.91 – 1.76 (м, 1H), 1.74 – 1.63 (м, 1H), 1.63 – 1.46 (м, 2H), 1.46 – 1.28 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 174.2, 67.6, 67.2, 62.9, 58.7, 37.2, 29.9, 29.1, 27.7, 24.3, 17.3. MS (APEI) m/z $[M]$ розраховано для $C_{11}H_{17}NO_2$: 195.1; знайдено: 195.0. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{17}NO_2$: С, 67.66; Н, 8.78; N, 7.17. Знайдено: С, 67.40; Н, 8.74; N, 7.20.

1-(Тетрагідро-2H-піран-4-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан (2.10b). Вихід 61.1 г (52%), білий порошок, Т.пл. 64°C. Очищували перекристалізацією з гексану. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.96 – 3.86 (м, 2H), 3.53 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.45 – 3.31 (м, 2H), 3.27 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.15 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H), 2.40 – 2.28 (м, 1H), 2.17

(ушир. с, 1H), 2.01 – 1.86 (м, 3H), 1.87 – 1.77 (м, 1H), 1.76 – 1.66 (м, 2H), 1.67 – 1.52 (м, 2H), 1.26 (квд, $J = 12.1$, 4.6 Гц, 1H), 1.11 (квд, $J = 12.1$, 4.5 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 70.2, 68.0, 67.3, 57.7, 45.7, 38.6, 32.5, 29.4, 29.0, 28.5, 16.7. MS (APEI) m/z [M] розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$: 181.1; знайдено: 181.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$: С, 72.88; Н, 10.56; N, 7.73. Знайдено: С, 72.67; Н, 10.60; N, 7.70.

6,6-Диметокси-3-феніл-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.2с). Вихід 74.1 г (98%), білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.31 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.25 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 6.23 (ушир. с, 1H), 4.65 (с, 1H), 3.09 (с, 3H), 2.89 (с, 3H), 2.72 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H), 2.48 (дд, $J = 12.6$, 4.5 Гц, 1H), 2.26 (д, $J = 13.1$ Гц, 1H), 1.87 – 1.77 (м, 1H), 1.63 (дд, $J = 13.1$, 4.5 Гц, 1H). MS (APEI) m/z [M] розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 247.1; знайдено: 247.1. Аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: С, 68.00; Н, 6.93; N, 5.66. Знайдено: С, 68.21; Н, 6.95; N, 5.63.

6,6-Диметокси-1-феніл-2-азаспіро[3.3]гептан (2.2d). Вихід 44.5 г (67%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 104°C , 0.2 мм.рт.ст. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.37 – 7.29 (м, 4H), 7.28 – 7.20 (м, 1H), 4.79 (с, 1H), 3.76 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.46 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.07 (с, 3H), 2.88 (с, 3H), 2.32 (дд, $J = 12.5$, 3.7 Гц, 1H), 2.20 (дд, $J = 12.6$, 2.4 Гц, 1H), 2.04 (ушир. с, 1H), 1.98 (дд, $J = 12.6$, 3.7 Гц, 1H), 1.83 (дд, $J = 12.6$, 2.4 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 141.4, 128.3, 127.3, 126.8, 99.9, 69.9, 57.4, 48.7, 48.5, 42.4, 39.3, 38.9. MS (APEI) m/z [M] розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 233.1; знайдено: 233.0. Аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: С, 72.07; Н, 8.21; N, 6.00. Знайдено: С, 71.93; Н, 8.25; N, 5.98.

3-Ізопропіл-6,6-диметокси-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.9с). Вихід 108.2 г (56%), білий порошок, Т.пл. 85°C . Очищували перекристалізацією з суміші гексан-ЕтОAc. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6.43 (ушир. с, 1H), 3.13 (с, 3H), 3.12 (с, 3H), 2.67 – 2.61 (м, 1H), 2.50 – 2.40 (м, 1H), 2.39 – 2.27 (м, 1H), 1.70 – 1.52 (м, 2H), 0.97 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 0.91 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 172.9, 99.0, 65.6, 48.9, 48.8, 48.3, 38.0, 34.0, 30.2, 19.0, 18.9. MS

(APEI) m/z [M] розраховано для $C_{11}H_{19}NO_3$: 213.1; знайдено: 213.0. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 61.95; H, 8.98; N, 6.57. Знайдено: C, 61.71; H, 9.02; N, 6.59.

1-Ізопропіл-6,6-диметокси-2-азаспіро[3.3]гептан (2.9d). Вихід 52.6 г (59%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 56°C, 0.2 мм.рт.ст. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.54 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.22 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.15 (д, $J = 9.8$ Гц, 1H), 3.10 (с, 3H), 3.09 (с, 3H), 2.48 – 2.38 (м, 1H), 2.22 – 2.11 (м, 2H), 2.09 – 2.00 (м, 1H), 1.94 (ушир. с, 1H), 1.74 – 1.59 (м, 1H), 0.81 (т, $J = 6.0$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 100.3, 71.7, 57.4, 48.7, 48.5, 42.5, 38.7, 36.4, 31.9, 18.3, 18.0. MS (APEI) m/z [M] розраховано для $C_{11}H_{21}NO_2$: 199.2; знайдено: 199.2. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{19}NO_3$: C, 66.29; H, 10.62; N, 7.03. Знайдено: C, 66.03; H, 10.66; N, 7.05.

3-(Тетрагідрофуран-2-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (2.12). 2-Фууроїл-спіроциклобутилазетидион **2.7a** (80 г, 0.45 моль) розчиняли в 1.2 л сухого метанолу та вносили до автоклаву. Додавали 20%-Pd/C (4 г), автоклав закривали, суміш гідрували при 40 атм при 50°C впродовж 2 днів. Каталізатор відфільтровували, суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового продукту. Вихід 79.3 г (97%), жовтий порошок, Т.пл. 116°C. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6.36 (ушир. с, 1H), 3.89 – 3.65 (м, 3H), 3.39 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H), 2.45 – 2.15 (м, 4H), 2.15 – 1.96 (м, 1H), 1.97 – 1.74 (м, 4H), 1.64 – 1.50 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 174.3, 79.2, 68.6, 60.8, 58.4, 27.7, 27.5, 25.9, 24.5, 17.3. MS (APEI) m/z [M] розраховано для $C_{10}H_{15}NO_2$: 188.1; знайдено: 188.2. Аналіз розраховано для $C_{10}H_{15}NO_2$: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Знайдено: C, 66.13; H, 8.37; N, 7.77.

1-(Тетрагідрофуран-2-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан (2.13). Вихід 67.7 г (84%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 67°C, 0.2 мм.рт.ст. Суміш двох стереоізомерів. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.92 (кв, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.87 – 3.76 (м, 1H), 3.76 – 3.65 (м, 1H), 3.51 – 3.47 (м, 1H), 3.40 – 3.33 (м, 2H), 2.45 – 2.13 (м, 1H), 2.11 – 1.63 (м, 9H), 1.59 – 1.41 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 80.4, 80.3, 69.9, 69.1, 68.4, 67.8, 58.1, 58.0, 45.2, 44.6, 33.8,

33.4, 29.6, 28.2, 28.1, 26.0, 25.7, 17.1, 16.9. MS (APEI) m/z [M] розраховано для $C_{10}H_{17}NO$: 167.1; знайдено: 167.0. Аналіз розраховано для $C_{10}H_{17}NO$: C, 71.81; H, 10.25; N, 8.37. Знайдено: C, 71.61; H, 10.21; N, 8.41.

1-(1-Бензилпіперидин-4-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан (2.14). Сполуку **2.5a** (79.2 г, 0.42 моль) розчиняли в 1.2 л сухого метанолу та вносили до автоклаву. Додавали 20%-Pd/C (4 г), автоклав закривали, суміш гідрували при 100 атм при 70°C впродовж 2 днів. Каталізатор відфільтровували, суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового продукту. Моніторинг реакції здійснювали за ТШХ, продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення. 3-(Піперидин-4-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он (81 г, 0.41 моль, 1 екв) та триетиламін (50.9 г, 0.50 моль, 1.2 екв) розчиняли в 1 л $CHCl_3$. Розчин охолоджували до 0°C та додавали по краплинах при 0°C бензоїлхлорид (64.8 г, 0.45 моль, 1.07 екв). Після перемішування впродовж 2 год розчин промивали водою (2×100 мл), насич. водн. розчином NaCl, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску з одержанням цільового продукту. Моніторинг реакції здійснювали за ТШХ, продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення. Для відновлення використовували загальну методику. Цільову сполуку одержували з загальним виходом 44% (50.1 г) у вигляді білого порошку, очищували перекристалізацією з гексану. ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.20 (м, 5H), 3.57 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.48 (с, 2H), 3.33 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.22 (д, $J = 9.9$ Гц, 1H), 2.88 (д, $J = 11.5$ Гц, 2H), 2.66 (ушир. с, 1H), 2.38 (кв, $J = 9.3$ Гц, 1H), 2.06 – 1.64 (м, 9H), 1.60 – 1.46 (м, 1H), 1.31 – 1.04 (м, 2H). MS (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для $C_{18}H_{27}N_2$: 271.2; знайдено: 271.2. Аналіз розраховано для $C_{18}H_{26}N_2$: C, 79.95; H, 9.69; N, 10.36. Знайдено: C, 80.13; H, 9.72; N, 10.32.

трет-Бутил-1-(піперидин-4-іл)-2-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксилат (2.15). Сполуку **2.14** (24 г, 0.089 моль, 1 екв) розчиняли в 500 мл CH_2Cl_2 та додавали по краплинах за кімнатної температури Woc_2O (23 г, 0.12 моль, 1.3 екв). Суміш перемішували 2 год за кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH/ H_2O та концентрували знову при

70°C для розкладання надлишку Vos_2O . Кінцевий продукт отримали з кількісним виходом в аналітично чистому вигляді. Моніторинг реакції здійснювали за ТШХ, продукт використовували безпосередньо в наступній стадії. Вос-похідну (33 г, 0.089 моль) розчиняли в 750 мл MeOH та додавали 2.5 г Pd/C (10%). Суспензію гідрували за кімнатної температури впродовж 36 год. Каталізатор відфільтровували, суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням аналітично чистого продукту. Загальний вихід 97% (24.5 г), жовта олієподібна сполука. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3.84 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 3.77 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 3.66 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H), 3.16 – 3.04 (м, 2H), 2.67 – 2.54 (м, 2H), 2.45 (ушир. с, 1H), 2.35 – 2.23 (м, 1H), 2.13 – 1.99 (м, 2H), 1.91 – 1.58 (м, 6H), 1.46 – 1.42 (м, 2H), 1.41 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 157.6, 79.4, 74.3, 62.4, 46.7, 46.6, 41.8, 39.3, 35.0, 30.3, 29.3, 29.2, 28.5, 16.6. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: 281.2; знайдено: 271.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68.53; H, 10.07; N, 9.99. Знайдено: C, 68.75; H, 10.09; N, 9.95.

2-(трет-Бутоксикарбоніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-1-карбонова кислота (2.16). Сполуку **2.7b** (92.9 г, 0.57 моль, 1 екв) розчиняли в 1.2 л сухого CH_2Cl_2 та додавали по краплинах за кімнатної температури Vos_2O (129.5 г, 0.59 моль, 1.05 екв). Після витримання впродовж 2 год за кімнатної температури суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли MeOH/ H_2O та концентрували знову при 70°C для розкладання надлишку Vos_2O . До 10 л круглодонного трьохгорлого реактору вносили натрій періодат (720 г, 3.36 моль, 6 екв), додавали воду (3 л), CH_3CN (1 л) та EtOAc (3 л). До одержаного розчину додавали $\text{RuCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ (6 г, 0.028 моль, 5% моль), спостерігали за зміною кольору реакційної суміші на темно-коричневий. Після перемішування впродовж 30 хв суміш охолоджували до 0°C та додавали по краплинах *N*-Vos-2-фууроїлазетидин (148.4 г, 0.56 моль, 1 екв) в EtOAc (300 мл) (*Обережно! Екзотерма!*). Температура суміші має бути не вищою за 20°C. Після перемішування впродовж 3 год, органічну фазу відділяли, водну фазу екстрагували EtOAc (2×1.5 л). Об'єднані органічні фази висушували над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт розчиняли в насич. водн.

розчині NaHCO_3 (2 л), промивали CH_2Cl_2 (2×1.5 л), підкисляли розчином NaHSO_4 . Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2×1.5 л), об'єднані фази промивали насич. водн. розчином NaCl , висушували над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Загальний вихід 62% (85.3 г), світло-коричнева олієподібна сполука, що кристалізується при стоянні. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10.68 (ушир. с, 1H), 4.45 (с, 1H), 3.95 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.85 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.22 – 2.09 (м, 2H), 2.01 – 1.90 (м, 2H), 1.89 – 1.74 (м, 2H), 1.38 (с, 9H). MS (APCI) m/z [M] розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 241.1; знайдено: 241.0. Аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 59.73; H, 7.94; N, 5.81. Знайдено: C, 59.62; H, 7.98; N, 5.78.

2-Азаспіро[3.3]гептан-1-карбонова кислота гідрохлорид (2.17).

Сполуку **2.16** (85.1 г, 0.35 моль, 1 екв) розчиняли в 500 мл сухого CH_2Cl_2 і додавали до цього розчину трифлуороцтову кислоту (120.5 г, 1.05 моль, 3 екв), суміш залишали на ніч. Далі суміш концентрували при зниженому тиску та додавали 500 мл THF та 350 мл діоксану, насиченого HCl (12%). Реакційну суміш перемішували впродовж 1.5 год за кімнатної температури. Утворений білий кристалічний осад відфільтровували, промивали THF, діетиловим етером та висушували з одержанням цільового продукту. Вихід 41.9 г (67%), коричневий порошок, Т.пл. 155°C . ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4.95 (с, 1H), 4.16 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 4.01 (д, $J = 10.7$ Гц, 1H), 2.41 – 2.08 (м, 4H), 1.86 (квінт, $J = 7.8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, D_2O) δ 168.4, 66.0, 54.6, 42.5, 30.3, 27.7, 14.0. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 142.1; знайдено: 142.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: C, 47.33; H, 6.81; Cl, 19.96; N, 7.89. Знайдено: C, 47.47; H, 6.85; Cl, 19.88; N, 7.86.

2-Бутил-N-(2,6-диметилфеніл)-2-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксамід гідрохлорид (2.26).

Сполуку **2.16** (0.81 г, 0.003 моль, 1 екв) та триетиламін (0.44 г, 0.004 моль, 1.4 екв) розчиняли в 50 мл сухого CH_2Cl_2 та охолоджували отриманий розчин до -10°C . Додавали ізобутилхлороформіат (0.55 г, 0.004 моль, 1.3 екв), витримували реакційну суміш 1 год, далі додавали 2,6-диметиланілін (0.53 г, 0.0045 моль, 1.5 екв) та залишали на ніч. Суміш промивали водою та розчином NaHCO_3 , органічну фазу висушували над

Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Моніторинг реакції здійснювали за ТШХ, продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення. Вос-похідну (0.70 г, 0.002 моль, 1 екв) розчиняли в 30 мл сухого CH₂Cl₂ та обробляли (0.70 г, 0.006 моль, 3 екв) TFA. Отриману суміш перемішували за кімнатної температури впродовж ночі, концентрували при зниженому тиску, цільову сполуку використовували у наступній стадії без очищення. Суміш трифлуорацетату (0.72 г, 0.002 моль, 1 екв), *N,N*-діізопропілетиламіну (1.30 г, 0.01 моль, 5 екв) та *n*-бутилідиду (0.74 г, 0.004 моль, 2 екв) розчиняли в 30 мл CH₃CN за кімнатної температури та нагрівали впродовж ночі за температури 40°C. Розчинник видаляли при зниженому тиску та додавали 50 мл CH₂Cl₂. Розчин промивали водою (4×30 мл), висушували над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією та перетворювали на гідрохлорид. Загальний вихід 30% (0.30 г), білий порошок, Т.пл. 224°C. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (ушир. с, 1H), 9.90 (ушир. с, 1H), 7.14 (ушир. с, 3H), 5.24 (с, 1H), 4.04 (ушир. с, 2H), 3.22 (ушир. с, 1H), 3.08 (ушир. с, 1H), 2.79 – 2.61 (м, 1H), 2.31 – 2.11 (м, 9H), 1.95 – 1.71 (м, 2H), 1.51 – 1.15 (м, 4H), 0.86 (т, *J* = 7.2 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, D₂O) δ 164.9, 135.8 (ушир. с), 132.0, 128.6, 128.4, 73.7, 63.6, 54.8, 42.0, 30.3, 29.0, 26.3, 19.0, 17.6, 15.6, 12.8. MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ розраховано для C₁₉H₂₉N₂O: 301.2; знайдено: 301.2. Аналіз розраховано для C₁₉H₂₉ClN₂O: C, 67.74; H, 8.68; Cl, 10.52; N, 8.32. Знайдено: C, 67.59; H, 8.71; Cl, 10.56; N, 8.29.

5.3. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 3.

Одержання кетенів.

Методика А (кетени 3.5, 3.6, 3.9, 3.10, 3.12). Розчин DIPEA (1.1 екв) в суміші гексан/THF при перемішуванні обробляли свіжоперегнаним хлорангідридом кислоти (1 екв) в атмосфері аргону при 0°C. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 2 год, спостерігали утворення білого кристалічного осаду.

Після охолодження до кімнатної температури осад відфільтровували, розчин переганяли при зниженому тиску (14 мм.рт.ст., 60°C). Дистилят використовували без додаткового очищення як розчин відповідного кетену.

Методика В (кетени 3.1, 3.7, 3.8, 3.11). До розчину відповідної кислоти (1 екв) в суміші гексан/THF (1:1) при перемішуванні при -10°C в атмосфері аргону додавали оксалілхлорид (1.05 екв). Одержаний розчин перемішували за цієї температури впродовж 2 год до припинення виділення газу. По краплинах додавали розчин DIPEA (1,1 екв) в THF, суміш витримували при 40°C впродовж 2 год, охолоджували до кімнатної температури та відфільтровували осад. Фільтрат використовували без додаткового очищення як розчин відповідного кетену.

Одержання *N*-силілімінів. Загальна методика. Розчин гексаметилдисиалану у сухому THF (1.2 екв) обробляли 2.5 М розчином *n*-бутиллітію в гексані (1.1 екв) в атмосфері аргону за температури нижче 20°C. Після 5 хв розчин охолоджували до -30°C та додавали по краплинах відповідний альдегід (1 екв). Суміш залишали набувати кімнатної температури, реакційну суміш випарювали до половини об'єму. Розчин розбавляли гексаном та відфільтровували утворений осад. Продукт використовували у наступній стадії безпосередньо без додаткового очищення.

Загальна методика приєднання циклобутилкетену до *N*-силілімінів. *N*-Силілімін (1 екв) розчиняли у сухому гексані в атмосфері аргону, охолоджували реакційну суміш до -20°C та додавали по краплинах кетен (1.1 екв). Суміш витримували за цієї температури впродовж 2 год і далі кип'ятили впродовж 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду і перемішували впродовж 1 год. Розчинник концентрували при зниженому тиску з утворенням відповідного β -лактаму, який очищали перекристалізацією.

Загальна методика відновлення азетидинонів до азетидинів. LiAlH₄ (3 екв) розчиняли у сухому THF та охолоджували до 0°C. Додавали по краплинах триметилсилілхлорид (3.1 екв), витримували одержаний розчин впродовж 2

год. Далі реакційну суміш охолоджували до -20°C та додавали невеликими порціями відповідний азетидинон. Суміш перемішували впродовж 2 днів за кімнатної температури, надлишок LiAlH_4 обробляли 40%-м розчином NaOH . Неорганічний осад відфільтровували, розчин концентрували при зниженому тиску. Одержаний азетидин очищали перегонкою у вакуумі.

***N*-Woc-захист азетидинів 3.5cr, 3.8ar, 3.10dr та 3.11ar.** Відповідний азетидин (1 екв) розчиняли у сухому CH_2Cl_2 та додавали по краплинах Woc-ангідрид (1.1 екв). Суміш перемішували впродовж 2 год, розчинник випарювали при зниженому тиску. Суміш розбавляли $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, концентрували знову при зниженому тиску при 70°C для розкладання надлишку Woc_2O . Отримували аналітично чистий цільовий *N*-Woc-азетидин.

Окиснення фуранового залишку азетидинів 3.5cr та 3.10dr. У трьохгорлому круглодонному реакторі розчиняли натрій перйодат (5 екв) у суміші вода/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$ 5:1:5 та додавали $\text{RuCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ (0.05 екв). Спостерігали за зміною забарвлення реакційної суміші на темно-коричневий. Після перемішування впродовж 30 хв суміш охолоджували до 0°C та додавали по краплинах розчин відповідного *N*-Woc-захищеного азетидину в EtOAc . Температура суміші не має перевищувати 20°C . Після перемішування впродовж 3 год органічну фазу відділяли, водну фазу двічі екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні фази висушували над Na_2SO_4 , розчинник випарювали при зниженому тиску. Сирий продукт розчиняли у насич. водн. розчині NaHCO_3 , двічі промивали CH_2Cl_2 , підкисляли розчином NaHSO_4 . Екстракцією CH_2Cl_2 та випарюванням розчинника при зниженому тиску отримували цільовий продукт у вигляді коричневої олієподібної речовини, яка кристалізувалась при стоянні.

***N*-Ac захист азетидину 3.6ar.** Розчин сполуки 3.6ar (140 г, 0.93 моль, 1 екв) та триетиламіну (113 г, 1.11 моль, 1.2 екв) у сухому CH_2Cl_2 (2 л) по краплинах обробляли ацетилхлоридом (80 г, 1.02 моль, 1.1 екв) при 0°C . Після перемішування впродовж 2 год суміш промивали водою (2×1 л), висушували

над Na_2SO_4 та випарювали при зниженому тиску з одержанням *N*-захищеного азетидину з кількісним виходом.

Епоксидування сполуки 3.17. *m*-CPBA (800 г, 4.64 моль, 5 екв) розчиняли в 3 л CH_2Cl_2 , одержаний розчин охолоджували до 0°C та додавали по краплинах розчин *N*-ацетильованого **3.6ar** (180 г, 0.93 моль, 1 екв) в 1 л CH_2Cl_2 . Одержану суміш перемішували впродовж 16 год. Твердий залишок *m*-CBA відфільтровували, фільтрат тричі промивали розчином NaHCO_3 , висушували та випарювали при зниженому тиску з одержанням сполуки **3.17** у вигляді безбарвної олієподібної сполуки. Вихід (147.3 г, 76%).

Окиснення сполуки 3.13. Розчин сполуки **3.13** (50.0 г, 0.175 моль, 1 екв) в MeOH обробляли триоксидом молібдену (0.1 г) та сухим Na_2CO_3 (18.6 г, 0.175 моль, 1 екв). До цієї суміші порціями додавали (*Екзотерма!*) 40%-й перекис водню (50 мл, 0.70 моль, 4 екв) утримуючи температуру реакційної суміші нижче 50°C . Після перемішування впродовж 4 год суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 , фільтрували та випарювали при зниженому тиску досуха з одержанням *N*-захищеної сполуки **3.14** у вигляді білої твердої речовини. Вихід (35.7 г, 94%). Після розщеплення *N*-Вос-групи додаванням 5 Н розчину HCl у діоксані одержували сполуку **3.14** у вигляді гідрохлориду.

***N*-бензильне розщеплення сполуки 3.15.** До розчину *N*-Вп захищеного азетидину (1 екв) додавали 10% Pd/C (0.1 екв), суміш гідрували впродовж 2 днів за кімнатної температури. Каталізатор відфільтровували, розчин концентрували при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки з кількісним виходом.

Азетидин-2-карбонові кислоти 3.20 та 3.22. Відповідну *N*-Вос-азетидин-2-карбонову кислоту (1 екв) розчиняли в CH_2Cl_2 . До цього розчину додавали трифлуороцтову кислоту (3 екв), суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 16 год. Розчинник та надлишок TFA видаляли при зниженому тиску. Додавали THF та 12% розчин HCl у діоксані (4 екв). Спостерігали утворення білого кристалічного осаду, який фільтрували, промивали THF, діетиловим

етером та висушували у вакуумі з одержанням гідрохлориду азетидин-2-карбонної кислоти у вигляді білого кристалічного порошку.

7-Бензоїл-3-ізопропіл-2,7-діазаспіро[3.5]нонан-1-он (3.1a). Вихід 30.5 г (64%), біла кристалічна речовина, очищували перекристалізацією з МТВЕ-ЕтОAc. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.37 (ушир. с, 5H), 6.38 (ушир. с, 1H), 4.78 – 4.50 (м, 1H), 3.81 – 3.51 (м, 2H), 3.41 – 3.24 (м, 1H), 2.90 – 2.69 (м, 1H), 2.13 – 1.96 (м, 1H), 1.95 – 1.78 (м, 2H), 1.81 – 1.55 (м, 2H), 0.89 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.87 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H). **MS** (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$: 287.1; знайдено: 287.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78. Знайдено: C, 71.48; H, 7.51; N, 9.99.

7-Бензил-1-ізопропіл-2,7-діазаспіро[3.5]нонан дигідрохлорид (3.1ar). Вихід 15.2 г (92%), безбарвна олієподібна сполука. $^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.30 (ушир. с, 1H), 9.99 (ушир. с, 1H), 9.44 (ушир. с, 1H), 7.62 (ушир. с, 2H), 7.46 – 7.41 (м, 3H), 4.24 (ушир. с, 2H), 3.66 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.52 – 3.42 (м, 1H), 3.30 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.22 – 3.04 (м, 2H), 2.95 – 2.78 (м, 1H), 2.37 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H), 2.24 (т, $J = 12.9$ Гц, 1H), 2.17 – 2.08 (м, 2H), 1.97 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H), 0.84 (т, $J = 6.4$ Гц, 6H). $^{13}\text{C ЯМР}$ (126 МГц, DMSO-d_6) δ 131.3, 129.8, 129.3, 128.7, 71.3, 66.3, 58.8, 49.7, 48.1, 47.4, 38.3, 31.4, 25.9, 24.7, 18.1. **MS** (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2$: 259.1; знайдено: 259.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2$: C, 61.63; H, 8.52; N, 8.46. Знайдено: C, 61.90; H, 8.31; N, 8.34.

3-Ізопропіл-2-азаспіро[3.4]октан-1-он (3.5a). Вихід 11.5 г (77%), біла кристалічна речовина, Т.пл. 76°C . Очищували перекристалізацією з МТВЕ-гексан. $^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, CDCl_3) δ 6.41 (ушир. с, 1H), 2.98 (д, $J = 10.0$ Гц, 1H), 2.08 – 1.99 (м, 1H), 1.90 – 1.51 (м, 8H), 0.92 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 0.85 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H). $^{13}\text{C ЯМР}$ (126 МГц, CDCl_3) δ 176.1, 66.9, 63.1, 34.7, 30.1, 27.5, 25.9, 25.9, 19.8, 19.1. **MS** (APEI) m/z $[\text{M}]$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$: 167.1; знайдено: 167. Аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 71.81; H, 10.25; N, 8.37. Знайдено: C, 71.50; H, 10.51; N, 8.15.

1-Ізопропіл-2-азаспіро[3.4]октан (3.5ar). Вихід 9.8 г (79%), безбарвна олієподібна сполука, очищували перегонкою при 66°C , 4 мм.рт.ст. $^1\text{H ЯМР}$

(500 МГц, CDCl₃) δ 3.30 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.24 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H), 2.97 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.16 (ушир. с, 1H), 1.83 – 1.42 (м, 9H), 0.80 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 0.73 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 71.6, 58.4, 49.3, 38.3, 32.2, 31.5, 24.2, 23.7, 18.7. MS (APEI) m/z [M] розраховано для C₁₀H₁₉N: 153.1; знайдено: 153.1. Аналіз розраховано для C₁₀H₁₉N: C, 78.37; H, 12.50; N, 9.14. Знайдено: C, 78.55; H, 12.28; N, 9.02.

3-Феніл-2-азаспіро[3.4]октан-1-он (3.5b). Вихід 10.6 г (86%), біла кристалічна речовина, Т.пл. 80°C. Очищували перекристалізацією з EtOAc-гексан. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.37 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.30 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.24 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 6.39 (ушир. с, 1H), 4.56 (с, 1H), 2.22 – 2.09 (м, 1H), 2.08 – 1.99 (м, 1H), 1.83 – 1.71 (м, 1H), 1.69 – 1.50 (м, 3H), 1.38 – 1.27 (м, 1H), 1.17 – 1.04 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 175.6, 138.5, 128.7, 128.0, 126.4, 67.6, 64.0, 34.4, 29.1, 25.6, 25.1. MS (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₁₆NO: 202.1; знайдено: 202.2. Аналіз розраховано для C₁₃H₁₅NO: C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96. Знайдено: C, 77.80; H, 7.36; N, 7.15.

1-Феніл-2-азаспіро[3.4]октан (3.5br). Вихід 24.8 г (75%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 74°C, 0.1 мм.рт.ст. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.39 – 7.30 (м, 4H), 7.26 – 7.20 (м, 1H), 4.84 (с, 1H), 3.62 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.26 – 3.20 (м, 1H), 2.06 (ушир. с, 1H), 1.92 – 1.74 (м, 2H), 1.58 – 1.45 (м, 3H), 1.45 – 1.32 (м, 1H), 1.31 – 1.19 (м, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 142.0, 128.1, 126.9, 126.7, 69.7, 57.7, 52.2, 38.2, 33.4, 24.0, 23.9. MS (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₁₇N: 188.1; знайдено: 188.2. Аналіз розраховано для C₁₃H₁₆N: C, 83.37; H, 9.15; N, 7.48. Знайдено: C, 83.64; H, 9.01; N, 7.21.

3-(Фуран-2-іл)-2-азаспіро[3.4]октан-1-он (3.5c). Вихід 10.3 г (57%), світло-коричнева кристалічна речовина, Т.пл. 108°C. Очищували перекристалізацією з EtOAc-гексан. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.39 (д, $J = 1.7$, 1H), 6.36 (дд, $J = 3.2$, 1.8 Гц, 1H), 6.30 (ушир. с, 1H), 6.27 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 4.50 (с, 1H), 2.18 – 2.06 (м, 1H), 2.05 – 1.94 (м, 1H), 1.88 – 1.71 (м, 2H), 1.70 – 1.54 (м, 2H), 1.54 – 1.39 (м, 1H), 1.38 – 1.26 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 175.1, 152.6, 142.8, 110.5, 107.8, 67.9, 58.0, 34.0, 29.6, 25.6, 25.4. MS (APEI) m/z [M]

розраховано для $C_{11}H_{13}NO_2$: 191.1; знайдено: 191. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{13}NO_2$: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Знайдено: C, 69.30; H, 6.59; N, 7.18.

1-(Фуран-2-іл)-2-азаспіро[3.4]октан (3.5cr). Вихід 24.8 г (73%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 63°C, 0.1 мм.рт.ст. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.36 (дд, $J = 1.7, 0.8$ Гц, 1H), 6.33 (дд, $J = 3.2, 1.8$ Гц, 1H), 6.24 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 4.67 (с, 1H), 3.51 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.39 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.16 (с, 1H), 1.88 – 1.73 (м, 2H), 1.65 – 1.37 (м, 5H), 1.36 – 1.21 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 156.3, 141.8, 110.3, 106.7, 64.5, 57.3, 52.1, 38.6, 33.9, 24.0, 23.9. MS (APEI) m/z [M] розраховано для $C_{11}H_{15}NO$: 177.1; знайдено: 177. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{15}NO$: C, 74.54; H, 8.53; N, 7.90. Знайдено: C, 74.78; H, 8.77; N, 7.69.

3-Ізопропіл-2-азаспіро[3.4]окт-6-ен-1-он (3.6a). Вихід 10.3 г (69%), біла кристалічна речовина, Т.пл. 90°C. Очищували перекристалізацією з гексану. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.60 (ушир. с, 1H), 5.65 (с, 2H), 3.01 (д, $J = 10.1$ Гц, 1H), 2.89 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H), 2.61 – 2.58 (м, 2H), 2.56 (ушир. с, 1H), 1.76 – 1.55 (м, 1H), 0.93 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.80 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 175.1, 129.0, 128.6, 68.7, 61.2, 40.6, 34.5, 29.8, 19.6, 18.9. MS (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для $C_{10}H_{16}NO$: 166.1; знайдено: 166.2. Аналіз розраховано для $C_{10}H_{15}NO$: C, 72.69; H, 9.15; N, 8.48. Знайдено: C, 72.88; H, 9.01; N, 8.65.

1-(Пропан-2-іл)-2-азаспіро[3.4]окт-6-ен гідрохлорид (3.6ar). Вихід 55.3 г (76%), біла кристалічна речовина, Т.пл. 132°C. Очищували перекристалізацією з EtOAc-гексан. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.56 (ушир. с, 1H), 9.25 (ушир. с, 1H), 5.73 – 5.68 (м, 1H), 5.64 – 5.58 (м, 1H), 3.86 – 3.80 (м, 1H), 3.79 – 3.71 (м, 1H), 3.48 – 3.42 (м, 1H), 2.82 – 2.75 (м, 1H), 2.63 – 2.56 (м, 1H), 2.53 – 2.51 (м, 1H), 2.48 – 2.40 (м, 1H), 2.21 – 2.12 (м, 1H), 0.87 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.75 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 129.1, 128.5, 72.0, 54.7, 46.0, 44.3, 38.4, 27.4, 18.1, 17.3. MS (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для $C_{10}H_{18}N$: 152.1; знайдено: 152.2. Аналіз розраховано для $C_{10}H_{18}ClN$: C, 63.99; H, 9.67; N, 7.46. Знайдено: C, 64.12; H, 9.44; N, 7.70.

3-Феніл-2-азаспіро[3.4]окт-6-ен-1-он (3.6b). Вихід 10.2 г (71%), біла кристалічна речовина, Т.пл. 103°C. Очищували перекристалізацією з EtOAc-гексан. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.40 – 7.33 (м, 2H), 7.33 – 7.27 (м, 1H), 7.24 – 7.20 (м, 2H), 6.43 (ушир. с, 1H), 5.70 – 5.60 (м, 1H), 5.49 – 5.39 (м, 1H), 4.63 (с, 1H), 3.09 – 2.95 (м, 1H), 2.90 – 2.79 (м, 1H), 2.51 – 2.37 (м, 1H), 1.90 – 1.76 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 174.6, 138.2, 129.0, 128.7, 128.13, 128.09, 126.4, 65.6, 65.2, 40.6, 35.6. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}$: 200.1; знайдено: 200.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 78.36; H, 6.58; N, 7.03. Знайдено: C, 78.12; H, 6.89; N, 7.15.

1-Феніл-2-азаспіро[3.4]окт-6-ен (3.6br). Вихід 58.2 г (73%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 80°C, 0.1 мм.рт.ст. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.35 – 7.30 (м, 4H), 7.26 – 7.20 (м, 1H), 5.63-5.53 (м, 1H), 5.54 – 5.43 (м, 1H), 4.90 (с, 1H), 3.74 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.33 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 2.74 – 2.54 (м, 2H), 2.34 – 2.25 (м, 1H), 2.24 – 2.14 (м, 1H), 2.05 (ушир. с, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 142.1, 130.1, 128.2, 128.1, 126.9, 126.5, 70.5, 58.8, 50.4, 45.3, 40.4. MS (APEI) m/z $[\text{M}]$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$: 185.1; знайдено: 185. Аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$: C, 84.28; H, 8.16; N, 7.56. Знайдено: C, 84.54; H, 8.03; N, 7.48.

3-Циклопропіл-5-окса-2-азаспіро[3.4]октан-1-он (3.7a). Вихід 24.9 г (41%), біла кристалічна речовина, Т.пл. 103°C. Очищували перекристалізацією з EtOAc-МТВЕ. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6.02 (ушир. с, 1H), 4.05-3.95 (м, 2H), 3.21-2.85 (м, 1H), 2.25-1.87 (м, 4H), 1.17-0.81 (м, 1H), 0.65-0.51 (м, 2H), 0.12-0.33 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 172.0, 171.7, 94.2, 92.7, 70.2, 69.7, 68.5, 66.1, 31.9, 27.5, 25.8, 25.4, 11.0, 10.8, 3.0, 2.5, 2.3, 1.7. MS (APEI) m/z $[\text{M}]$ розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 167.1; знайдено: 167. Аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$: C, 64.65; H, 7.84; N, 8.38. Знайдено: C, 64.88; H, 7.68; N, 8.56.

1-Циклопропіл-5-окса-2-азаспіро[3.4]октан (3.7ar). Вихід 41.5 г (64%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 44°C, 0.1 мм.рт.ст. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3.92 – 3.65 (м, 3H), 3.51 (дд, $J = 50.0, 8.2$ Гц, 1H), 3.14 (дд, $J = 29.3, 8.1$ Гц, 1H), 2.71 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 2.06 – 1.73 (м, 5H), 1.30 –

1.08 (м, 1H), 0.96 – 0.73 (м, 1H), 0.57 – 0.33 (м, 2H), 0.23 – -0.08 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 84.8, 83.7, 76.3, 73.7, 68.3, 67.5, 57.0, 56.5, 36.5, 31.2, 25.4, 25.0, 12.3, 12.0, 3.0, 2.8, 2.1, 1.4. MS (APEI) m/z [M] розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$: 153.1; знайдено: 153. Аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$: С, 70.55; Н, 9.87; N, 9.14. Знайдено: С, 70.71; Н, 9.74; N, 9.28.

5-Бензоїл-3-(пропан-2-іл)-2,5-діазаспіро[3.4]октан-1-он (3.8a). Вихід 10.0 г (14%), біла кристалічна речовина, Т.пл. 203°C. Очищували колонковою хроматографією, елюент EtOAc-гексан. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.51 – 7.44 (м, 2H), 7.41 – 7.32 (м, 3H), 6.62 (ушир. с, 1H), 3.56 – 3.49 (м, 1H), 3.49 – 3.38 (м, 1H), 3.14 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 2.49 – 2.35 (м, 1H), 2.33 – 2.20 (м, 1H), 2.18 – 2.10 (м, 1H), 2.01 – 1.91 (м, 1H), 1.90 – 1.78 (м, 1H), 0.95 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 0.93 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170.9, 170.2, 136.9, 130.1, 128.4, 127.0, 76.0, 70.9, 51.8, 34.7, 28.3, 24.2, 20.0, 19.3. MS (APEI) m/z [M] розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 272.1; знайдено: 272. Аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: С, 70.56; Н, 7.40; N, 10.29. Знайдено: С, 70.28; Н, 7.56; N, 10.10.

5-Бензил-1-ізопропіл-2,5-діазаспіро[3.4]октан дигідрохлорид (3.8ar). Вихід 12.0 г (64%), бежева кристалічна речовина, Т.пл. 137°C. Очищували перекристалізацією з CH_3CN . ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 4.97 (д, $J = 12.3$ Гц, 1H), 4.78 – 4.57 (м, 3H), 4.40 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 3.62 – 3.52 (м, 1H), 3.48 – 3.33 (м, 1H), 2.79 – 2.60 (м, 2H), 2.43 – 2.28 (м, 1H), 2.16 – 2.04 (м, 1H), 2.00 – 1.82 (м, 1H), 1.16 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H), 1.10 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 130.4, 130.2, 129.0, 127.8, 72.5, 70.2, 54.8, 53.2, 47.7, 34.3, 26.3, 17.5, 17.4, 17.2. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2$: 245.1; знайдено: 245.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$: С, 78.64; Н, 9.90; N, 11.46. Знайдено: С, 78.49; Н, 9.79; N, 11.54.

3-Феніл-2-азаспіро[3.5]нонан-1-он (3.9a). Вихід 15.5 г (79%), біла кристалічна речовина, Т.пл. 95°C. Очищували перекристалізацією з МТВЕ-гексан. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.38 – 7.34 (м, 2H), 7.32 – 7.27 (м, 3H), 6.29 (ушир. с, 1H), 4.44 (с, 1H), 2.08 – 1.97 (м, 1H), 1.90 – 1.76 (м, 2H), 1.62 – 1.51 (м, 1H), 1.48 – 1.36 (м, 3H), 1.35 – 1.26 (м, 1H), 1.17 – 1.07 (м, 1H), 1.08 – 1.00 (м,

1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 175.2, 137.8, 128.4, 128.0, 126.8, 63.2, 61.4, 33.4, 27.9, 25.4, 23.5, 22.0. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}$: 216.1; знайдено: 216.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}$: C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51. Знайдено: C, 78.33; H, 7.77; N, 6.64.

1-Феніл-2-азаспіро[3.5]нонан (3.9ar). Вихід 41.5 г (84%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 91°C, 0.1 мм.рт.ст. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.38 – 7.30 (м, 4H), 7.28 – 7.21 (м, 1H), 4.61 (с, 1H), 3.48 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 3.23 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 2.02 (ушир. с, 1H), 1.93 – 1.83 (м, 1H), 1.64 – 1.52 (м, 3H), 1.52 – 1.44 (м, 1H), 1.39 – 1.28 (м, 1H), 1.29 – 1.14 (м, 2H), 1.13 – 1.00 (м, 1H), 0.81 (т, $J = 11.1$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 141.5, 128.0, 126.74, 126.73, 70.5, 54.7, 45.0, 38.5, 31.8, 26.0, 23.4, 22.3. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}$: 202.1; знайдено: 202.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$: C, 83.53; H, 9.51; N, 6.96. Знайдено: C, 83.80; H, 9.28; N, 7.12.

3-Ізопропіл-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-он (3.10a). Вихід 16.5 г (68%), біла кристалічна речовина, Т.пл. 129°C. Очищували перекристалізацією з EtOAc-гексан. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6.31 (ушир. с, 1H), 4.01 – 3.87 (м, 3H), 3.89 – 3.76 (м, 1H), 2.80 (д, $J = 10.4$ Гц, 1H), 1.96 – 1.80 (м, 4H), 1.78 – 1.65 (м, 1H), 0.91 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.89 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 174.3, 66.0, 65.2, 65.0, 54.8, 33.6, 28.73, 28.3, 20.0, 19.3. MS (APEI) m/z $[\text{M}]$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 183.1; знайдено: 183. Аналіз розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 65.54; H, 9.35; N, 7.64. Знайдено: C, 65.32; H, 9.54; N, 7.88.

1-Ізопропіл-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан гідрохлорид (3.10ar). Вихід 74.8 г (71%), біла тверда речовина, Т.пл. 231°C. Очищували перекристалізацією з EtOAc-гексан. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.73 (ушир. с, 1H), 9.22 (ушир. с, 1H), 3.85 (дд, $J = 11.7, 3.9$ Гц, 1H), 3.74 – 3.63 (м, 2H), 3.58 – 3.49 (м, 2H), 3.39 – 3.34 (м, 1H), 3.15 (тд, $J = 12.4, 2.1$ Гц, 1H), 2.21 – 2.09 (м, 1H), 2.04 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 1.76 – 1.52 (м, 3H), 0.84 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO) δ 72.8, 63.7, 62.9, 50.1, 36.2, 28.9, 25.8, 18.4, 18.2. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}$: 170.1; знайдено: 170.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$: C, 58.38; H, 9.80; N, 6.81. Знайдено: C, 58.61; H, 9.68; N, 6.99.

3-Циклопропіл-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-он (3.10b). Вихід 25 г (63%), біла тверда речовина, Т.пл. 231°C. Очищували перекристалізацією з EtOAc-гексан. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5.95 (ушир. с, 1H), 3.97 – 3.87 (м, 2H), 3.88 – 3.78 (м, 1H), 3.76 – 3.60 (м, 1H), 2.04 – 1.88 (м, 2H), 1.83 – 1.67 (м, 1H), 0.98 – 0.79 (м, 1H), 0.70 – 0.56 (м, 2H), 0.33 – 0.25 (м, 1H), 0.25 – 0.12 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 173.6, 65.22, 65.19, 64.9, 55.9, 32.9, 28.1, 10.6, 3.4, 2.6. MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ розраховано для C₁₀H₁₆NO₂: 182.1; знайдено: 182.2. Аналіз розраховано для C₁₀H₁₅NO₂: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Знайдено: C, 66.01; H, 8.44; N, 7.51.

1-Циклопропіл-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан (3.10br). Вихід 23.1 г (69%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 50°C, 0.1 мм.рт.ст. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 3.80 (дт, *J* = 11.5, 4.4 Гц, 1H), 3.65 (дт, *J* = 11.5, 4.3 Гц, 1H), 3.49 – 3.43 (м, 1H), 3.43 – 3.36 (м, 1H), 3.31 – 3.23 (м, 1H), 3.21 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H), 2.65 (д, *J* = 9.0 Гц, 1H), 2.01 (ушир. с, 1H), 1.99 – 1.89 (м, 1H), 1.86 – 1.78 (м, 1H), 1.74 – 1.65 (м, 1H), 1.63 – 1.56 (м, 1H), 1.02 – 0.85 (м, 1H), 0.54 – 0.36 (м, 2H), 0.19 – 0.08 (м, 1H), 0.08 – -0.02 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 72.8, 65.04, 65.01, 54.5, 40.4, 37.9, 32.4, 12.2, 2.9, 2.2. MS (APEI) *m/z* [M] розраховано для C₁₀H₁₇NO: 167.1; знайдено: 167.1. Аналіз розраховано для C₁₀H₁₇NO: C, 71.81; H, 10.25; N, 8.37. Знайдено: C, 72.03; H, 10.11; N, 8.50.

3-Феніл-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-он (3.10c). Вихід 15.7 г (74%), біла тверда речовина, Т.пл. 95°C. Очищували перекристалізацією з EtOAc-МТБЕ. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.41 – 7.35 (м, 2H), 7.34 – 7.30 (м, 1H), 7.30 – 7.27 (м, 2H), 6.43 (ушир. с, 1H), 4.49 (с, 1H), 3.98 – 3.91 (м, 1H), 3.81 (дт, *J* = 11.6, 4.6 Гц, 1H), 3.70 – 3.63 (м, 1H), 3.55 – 3.40 (м, 1H), 2.20 – 2.06 (м, 1H), 2.03 – 1.90 (м, 1H), 1.51 – 1.40 (м, 1H), 1.29 – 1.14 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 173.8, 137.0, 128.7, 128.3, 126.6, 65.0, 64.5, 62.6, 58.5, 33.1, 28.6. MS (APEI) *m/z* [M] розраховано для C₁₃H₁₅NO₂: 217.1; знайдено: 217.1. Аналіз розраховано для C₁₃H₁₅NO₂: C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45. Знайдено: C, 71.63; H, 6.78; N, 6.59.

1-Феніл-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан (3.10сг). Вихід 16.4 г (78%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 110°C, 0.1 мм.рт.ст. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.39 – 7.31 (м, 4H), 7.29 – 7.21 (м, 1H), 4.67 (с, 1H), 3.81 (дт, *J* = 11.5, 3.8 Гц, 1H), 3.61 – 3.50 (м, 2H), 3.44 – 3.29 (м, 3H), 2.09 (ушир. с, 1H), 1.96 – 1.76 (м, 2H), 1.55 – 1.46 (м, 1H), 1.26 – 1.11 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 140.6, 128.2, 127.1, 126.7, 70.1, 64.9, 64.5, 54.4, 42.4, 38.1, 32.3. MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₁₈NO: 204.1; знайдено: 204.2. Аналіз розраховано для C₁₃H₁₇NO: C, 76.81; H, 8.43; N, 6.89. Знайдено: C, 76.68; H, 8.71; N, 6.72.

3-(Фуран-2-іл)-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-он (3.10d). Вихід 24.3 г (52%), біла тверда речовина. Очищували перекристалізацією з EtOAc-гексан. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.41 – 7.38 (м, 1H), 6.43 (ушир. с, 1H), 6.39 – 6.33 (м, 1H), 6.30 (д, *J* = 2.9 Гц, 1H), 4.45 (с, 1H), 3.95 – 3.83 (м, 1H), 3.77 – 3.63 (м, 1H), 3.46 – 3.31 (м, 1H), 2.17 – 2.02 (м, 1H), 1.96 – 1.84 (м, 1H), 1.82 – 1.66 (м, 1H), 1.53 – 1.37 (м, 1H). MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ розраховано для C₁₃H₁₈NO: 204.1; знайдено: 204.2. Аналіз розраховано для C₁₃H₁₇NO: C, 76.81; H, 8.43; N, 6.89. Знайдено: C, 76.98; H, 8.62; N, 6.71.

1-(Фуран-2-іл)-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан гідрохлорид (3.10dr). Вихід 17.6 г (51%), біла тверда речовина, Т.пл. 135°C. Очищували перекристалізацією з CH₃CN-діоксан. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.48 (ушир. с, 1H), 10.05 (ушир. с, 1H), 7.84 – 7.75 (м, 1H), 6.95 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.55 (дд, *J* = 3.3, 1.8 Гц, 1H), 5.20 (с, 1H), 3.79 – 3.68 (м, 2H), 3.61 – 3.52 (м, 1H), 3.47 – 3.29 (м, 2H), 3.28 – 3.13 (м, 1H), 1.95 – 1.85 (м, 1H), 1.86 – 1.71 (м, 2H), 1.52 – 1.35 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 146.5, 144.3, 112.0, 111.1, 63.4, 62.8, 61.9, 51.9, 41.8, 35.2, 31.1. MS (APCI) *m/z* [M+H]⁺ розраховано для C₁₁H₁₆NO₂: 194.1; знайдено: 194.2. Аналіз розраховано для C₁₁H₁₆ClNO₂: C, 57.52; H, 7.02; N, 6.10. Знайдено: C, 57.80; H, 7.15; N, 6.22.

3-(1-Метил-1H-піразол-4-іл)-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-он (3.10е). Вихід 19.2 г (49%), біла тверда речовина. Очищували перекристалізацією з EtOAc. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.34 (с, 1H), 7.26 (с, 1H), 4.35 (с, 1H), 3.82

(с, 3H), 3.73 – 3.57 (м, 1H), 3.54 – 3.38 (м, 2H), 2.03 – 1.95 (м, 1H), 1.85 – 1.73 (м, 1H), 1.62 – 1.52 (м, 1H), 1.34 – 1.22 (м, 1H), 1.22 – 1.11 (м, 1H). **MS** (APCI) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_{11}H_{16}N_3O_2$: 222.1; знайдено: 222.2. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{15}N_3O_2$: C, 59.71; H, 6.83; N, 18.99. Знайдено: C, 59.50; H, 7.02; N, 18.77.

1-(1-Метил-1*H*-піразол-4-іл)-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан дигідрохлорид (3.10er). Вихід 10.4 г (36%), біла тверда речовина, Т.пл. 120°C. Очищували перекристалізацією з CH_3CN -діоксан. **1H ЯМР** (400 МГц, D_2O) δ 7.71 (ушир. с, 1H), 7.55 (ушир. с, 1H), 5.15 (ушир. с, 1H), 3.70 – 3.82 (м, 5H), 3.55 – 3.67 (м, 2H), 3.40 – 3.45 (м, 1H), 3.30 – 3.38 (м, 2H), 1.65 – 1.72 (м, 3H), 1.45 – 1.51 (м, 1H). **^{13}C ЯМР** (126 МГц, D_2O) δ 133.9, 133.0, 121.3, 109.9, 72.5, 62.2, 62.0, 40.6, 37.6, 35.9, 28.9, 28.4. **MS** (APCI) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_{11}H_{18}N_3O$: 208.1; знайдено: 208.2. Аналіз розраховано для $C_{11}H_{19}Cl_2N_3O$: C, 47.15; H, 6.84; N, 15.00. Знайдено: C, 47.03; H, 7.01; N, 15.15.

3-Ізопропіл-7-тіа-2-азаспіро[3.5]нонан-1-он (3.11a). Вихід 15.1 г (79%), біла тверда речовина, Т.пл. 177°C. Очищували перекристалізацією з МТВЕ-гексан. **1H ЯМР** (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.27 (ушир. с, 1H), 3.33 – 3.17 (м, 2H), 2.73 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 2.58 – 2.41 (м, 2H), 2.35 – 2.19 (м, 2H), 2.02 – 1.86 (м, 2H), 1.81 – 1.68 (м, 1H), 0.90 (д, $J = 3.9$ Гц, 3H), 0.88 (д, $J = 3.7$ Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (126 МГц, $CDCl_3$) δ 174.0, 67.3, 56.2, 35.3, 30.1, 27.9, 25.60, 25.59, 20.1, 19.3. **MS** (APEI) m/z $[M]$ розраховано для $C_{10}H_{17}NOS$: 199.1; знайдено: 199.1. Аналіз розраховано для $C_{10}H_{17}NOS$: C, 60.26; H, 8.60; N, 7.03. Знайдено: C, 60.54; H, 8.88; N, 6.82.

1-Ізопропіл-7-тіа-2-азаспіро[3.5]нонан (3.11ar). Вихід 26 г (78%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 56°C, 0.1 мм.рт.ст. **1H ЯМР** (500 МГц, $CDCl_3$) δ 3.24 (дд, $J = 7.2, 1.3$ Гц, 1H), 3.07 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 2.87 (д, $J = 10.5$ Гц, 1H), 2.71 (тд, $J = 13.4, 2.5$ Гц, 1H), 2.58 – 2.43 (м, 2H), 2.40 – 2.29 (м, 2H), 1.97 (д, $J = 13.3$ Гц, 2H), 1.85 – 1.69 (м, 3H), 0.78 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 0.74 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H). **^{13}C ЯМР** (126 МГц, $CDCl_3$) δ 75.1, 52.3, 41.7, 39.8, 31.5, 29.5, 25.5, 25.2, 19.4, 18.6. **MS** (APEI) m/z $[M]$ розраховано для

C₁₀H₁₇NOS: 199.1; знайдено: 199.1. Аналіз розраховано для C₁₀H₁₉NS: C, 64.81; H, 10.33; N, 7.56. Знайдено: C, 65.03; H, 10.49; N, 7.41.

3-Ізопропіл-2-азаспіро[3.6]декан-1-он (3.12a). Вихід 50.3 г (89%), біла тверда речовина, Т.пл. 125°C. Очищували перекристалізацією з гексану. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 6.27 (ушир. с, 1H), 2.80 (д, J = 10.3 Гц, 1H), 2.08 – 1.99 (м, 1H), 1.98 – 1.88 (м, 1H), 1.84 – 1.62 (м, 6H), 1.62 – 1.50 (м, 3H), 1.50 – 1.38 (м, 2H), 0.90 (д, J = 5.1 Гц, 3H), 0.89 (д, J = 5.0 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 176.2, 69.1, 60.3, 36.3, 30.7, 30.1, 29.3, 28.8, 24.1, 24.0, 20.0, 19.5. MS (APEI) m/z [M] розраховано для C₁₂H₂₁NO: 195.1; знайдено: 195.1. Аналіз розраховано для C₁₂H₂₁NO: C, 73.80; H, 10.84; N, 7.17. Знайдено: C, 73.98; H, 10.71; N, 7.31.

1-Ізопропіл-2-азаспіро[3.6]декан (3.12aг). Вихід 60.4 г (80%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 36°C, 0.1 мм.рт.ст. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 3.21 (дд, J = 7.0, 0.8 Гц, 1H), 2.97 (д, J = 7.0 Гц, 1H), 2.91 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 2.11 (дд, J = 13.6, 6.1 Гц, 1H), 2.06 (ушир. с, 1H), 1.80 – 1.66 (м, 2H), 1.67 – 1.53 (м, 3H), 1.52 – 1.23 (м, 7H), 0.75 (д, J = 2.2 Гц, 3H), 0.73 (д, J = 2.3 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 76.7, 53.7, 45.4, 41.6, 32.8, 29.8, 28.2, 28.1, 23.1, 23.0, 19.4, 18.7. MS (APEI) m/z [M] розраховано для C₁₂H₂₃N: 181.1; знайдено: 181.1. Аналіз розраховано для C₁₂H₂₃N: C, 79.49; H, 12.79; N, 7.72. Знайдено: C, 79.68; H, 12.97; N, 7.59.

3-Феніл-2-азаспіро[3.6]декан-1-он (3.12b). Вихід 28.6 г (87%), біла тверда речовина, Т.пл. 104°C. Очищували перекристалізацією з гексан-МТВЕ. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.37 (т, J = 7.4 Гц, 2H), 7.33 – 7.25 (м, 3H), 6.20 (ушир. с, 1H), 4.50 (с, 1H), 2.19 – 2.13 (м, 1H), 2.07 – 1.98 (м, 1H), 1.91 – 1.77 (м, 1H), 1.64 – 1.47 (м, 5H), 1.47 – 1.27 (м, 2H), 1.25 – 1.10 (м, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 175.8, 138.1, 128.6, 127.9, 126.7, 64.5, 64.3, 35.6, 30.6, 29.51, 29.48, 24.1, 23.1. MS (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для C₁₅H₂₀NO: 230.1; знайдено: 230.2. Аналіз розраховано для C₁₅H₁₉NO: C, 78.56; H, 8.35; N, 6.11. Знайдено: C, 78.88; H, 8.50; N, 5.93.

1-Феніл-2-азаспіро[3.6]декан (3.12br). Вихід 24.9 г (81%), безбарвна олієподібна сполука. Очищували перегонкою при 104°C, 0.1 мм.рт.ст. ¹H ЯМР

(500 МГц, CDCl₃) δ 7.37 – 7.30 (м, 4H), 7.25 – 7.19 (м, 1H), 4.68 (с, 1H), 3.49 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.16 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.02 (дд, $J = 13.8, 7.4$ Гц, 2H), 1.90 – 1.81 (м, 1H), 1.72 – 1.64 (м, 1H), 1.61 – 1.53 (м, 1H), 1.52 – 1.41 (м, 4H), 1.37 – 1.19 (м, 3H), 1.12 – 1.04 (м, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 141.7, 128.0, 126.7, 126.6, 71.9, 55.3, 47.8, 41.5, 34.5, 28.42, 28.40, 23.0, 22.5. MS (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для C₁₅H₂₂N: 216.1; знайдено: 216.2. Аналіз розраховано для C₁₅H₂₁N: C, 83.67; H, 9.83; N, 6.50. Знайдено: C, 83.91; H, 9.71; N, 6.69.

1-Ізопропіл-7-тіа-2-азаспіро[3.5]нонан-7,7-діоксид гідрохлорид (3.14). Вихід 33.6 г (94%), біла тверда речовина, Т.пл. 242°C. Очищували перекристалізацією з CH₃CN. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9.99 (ушир. с, 1H), 9.37 (ушир. с, 1H), 3.73 – 3.64 (м, 2H), 3.63 – 3.56 (м, 1H), 3.39 – 3.24 (м, 1H), 3.19 – 3.07 (м, 2H), 3.04 – 2.92 (м, 1H), 2.75 – 2.63 (м, 1H), 2.33 – 2.22 (м, 1H), 2.21 – 2.10 (м, 1H), 2.05 – 1.88 (м, 2H), 0.84 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.82 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-d₆) δ 71.3, 66.4, 49.0, 47.2, 46.1, 33.8, 26.2, 26.0, 18.3, 18.1. MS (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для C₁₀H₂₀NO₂S: 218.1; знайдено: 218.2. Аналіз розраховано для C₁₀H₂₀ClNO₂S: C, 47.33; H, 7.94; N, 5.52. Знайдено: C, 47.61; H, 8.16; N, 5.36.

трет-Бутил-1-ізопропіл-2,5-діазаспіро[3.4]октан-2-карбоксилат (3.16). Вихід 5.7 г (99%), безбарвна олієподібна сполука. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 3.85 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.62 (дд, $J = 8.4, 6.2$ Гц, 2H), 3.09 – 2.96 (м, 1H), 2.97 – 2.86 (м, 1H), 1.99 – 1.91 (м, 2H), 1.91 – 1.81 (м, 1H), 1.70 (квінт, $J = 7.0$ Гц, 2H), 1.43 (с, 9H), 0.99 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.92 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 157.4, 128.4, 127.9, 79.4, 62.2, 46.6, 39.7, 29.7, 28.5, 24.6, 19.7, 19.5. MS (APCI) m/z [M+H]⁺ розраховано для C₁₄H₂₇N₂O₂: 255.1; знайдено: 255.2. Аналіз розраховано для C₁₄H₂₆N₂O₂: C, 66.11; H, 10.30; N, 11.01. Знайдено: C, 66.27; H, 10.12; N, 11.18.

рац-1-[(1'R,5'S)-2-(Пропан-2-іл)-6'-оксаспіро[азетидин-3,3'-біцикло-[3.1.0]гексан]-1-іл]етан-1-он (3.17). Вихід 80.8 г (76%), жовта олієподібна сполука. Рацемічна суміш 80:20. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 3.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.69 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 3.62 – 3.53 (м, 2H), 3.53 – 3.36 (м, 1H), 2.30 (д, $J =$

14.2 Гц, 1H), 2.16 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H), 2.09 – 1.96 (м, 1H), 1.94 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H), 1.91 – 1.82 (м, 3H), 1.82 – 1.74 (м, 1H), 1.13 – 0.83 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 172.1, 72.2, 66.9, 56.0, 55.0, 41.7, 35.2, 30.4, 20.1, 19.8, 19.2. MS (APCI) m/z [M] розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 209.1; знайдено: 209. Аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 68.87; H, 9.15; N, 6.69. Знайдено: C, 68.72; H, 9.29; N, 6.55.

рац-(6R,7R)-7-Аміно-2-етил-1-(пропан-2-іл)-2-азаспіро[3.4]октан-6-ол дигідрохлорид (3.18). Вихід 47.6 г (39%), жовта тверда речовина, Т.пл. 194°C. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11.52 (д, $J = 85.2$ Гц, 1H), 8.49 (ушир. с, 3H), 5.43 (ушир. с, 1H), 4.22 – 3.97 (м, 1H), 3.86 – 3.60 (м, 3H), 3.43 (кв, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.28 – 3.08 (м, 2H), 2.50 – 2.06 (м, 3H), 2.03 – 1.59 (м, 2H), 1.11 – 0.62 (м, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 77.9, 77.6, 74.0, 72.8, 61.3, 56.9, 56.8, 56.0, 49.7, 49.6, 43.0, 42.3, 41.8, 37.4, 33.9, 27.24, 27.21, 19.2, 19.1, 18.6, 18.3, 17.9, 9.0. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$: 213.2; знайдено: 213.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: C, 50.53; H, 9.19; N, 9.82. Знайдено: C, 50.41; H, 9.39; N, 9.70.

2-(трет-Бутоксикарбоніл)-2-азаспіро[3.4]октан-1-карбонова кислота (3.19). Вихід 40.4 г (67%), світло-коричнева тверда речовина, Т.пл. 97°C. Очищували перекристалізацією з толуену. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.10 (ушир. с, 1H), 4.46 (с, 1H), 3.77 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 3.68 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 1.96 – 1.82 (м, 2H), 1.80 – 1.51 (м, 6H), 1.43 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 174.8, 156.3, 80.9, 69.1 (ушир. с), 60.1 (ушир. с), 45.6, 38.9, 33.4, 28.4, 23.7, 23.6. MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 256.1; знайдено: 256.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 61.16; H, 8.29; N, 5.49. Знайдено: C, 61.33; H, 8.32; N, 5.38.

2-Азаспіро[3.4]октан-1-карбонова кислота гідрохлорид (3.20). Вихід 30.1 г (64%), світло-коричнева тверда речовина, Т.пл. 164°C. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 14.05 (ушир. с, 1H), 10.29 (ушир. с, 1H), 9.05 (ушир. с, 1H), 4.80 (с, 1H), 3.77 (д, $J = 9.7$ Гц, 1H), 3.56 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H), 1.95 – 1.85 (м, 2H), 1.80 – 1.63 (м, 2H), 1.62 – 1.42 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6) δ 168.3,

64.7, 54.3, 47.8, 36.7, 33.0, 23.4, 23.2. **MS** (APCI) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_8H_{14}NO_2$: 156.1; знайдено: 156.2. Аналіз розраховано для $C_8H_{14}ClNO_2$: C, 50.14; H, 7.36; N, 7.31. Знайдено: C, 50.39; H, 7.52; N, 7.06.

2-(трет-Бутоксикарбоніл)-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-карбонова кислота (3.21). Вихід 40.1 г (59%), світло-коричнева тверда речовина, Т.пл. 138°C. Очищували перекристалізацією з толуену. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.23 (ушир. с, 1H), 4.32 (с, 1H), 3.87 – 3.79 (м, 2H), 3.78 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.68 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.54 – 3.45 (м, 1H), 3.44 – 3.37 (м, 1H), 2.02 – 1.91 (м, 1H), 1.90 – 1.76 (м, 2H), 1.73 – 1.60 (м, 1H), 1.43 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 172.9, 156.3, 81.2, 69.5 (ушир. с), 64.6, 64.7, 57.9 (ушир. с), 37.0, 36.8, 31.9, 28.4. **MS** (APCI) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_{13}H_{21}NO_5$: 272.1; знайдено: 272.2. Аналіз розраховано для $C_{13}H_{20}NO_5$: C, 57.55; H, 7.80; N, 5.16. Знайдено: C, 57.81; H, 7.92; N, 5.06.

7-Окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-карбонова кислота гідрохлорид (3.22). Вихід 13.5 г (68%), світло-коричнева тверда речовина, Т.пл. 163°C. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10.36 (ушир. с, 1H), 9.14 (ушир. с, 1H), 4.66 (с, 1H), 3.88 – 3.76 (м, 1H), 3.77 – 3.53 (м, 3H), 3.37 – 3.25 (м, 1H), 1.93 (д, $J = 13.5$ Гц, 1H), 1.87 – 1.74 (м, 1H), 1.73 – 1.55 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 167.6, 65.1, 63.4, 62.7, 52.1, 34.9, 30.9. **MS** (APCI) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_8H_{14}NO_3$: 172.1; знайдено: 172.2. Аналіз розраховано для $C_8H_{14}ClNO_3$: C, 46.27; H, 6.80; N, 6.75. Знайдено: C, 46.59; H, 6.96; N, 6.58.

2-Бутил-N-(2,6-диметилфеніл)-2-азаспіро[3.4]октан-1-карбоксамід гідрохлорид (3.29). Вихід 0.68 г (81%), біла тверда речовина, Т.пл. 215°C. Очищували перекристалізацією з CH_3CN . Сполуку **3.29** одержували за тією ж методикою, що і сполуку **3.30**. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10.52 (ушир. с, 1H), 10.07 (ушир. с, 1H), 7.12 (с, 3H), 5.28 (д, $J = 6.7$ Гц, 1H), 4.00 – 3.87 (м, 1H), 3.86 – 3.75 (м, 1H), 3.56 (с, 2H), 2.17 (с, 6H), 2.00 – 1.83 (м, 2H), 1.83 – 1.71 (м, 2H), 1.69 – 1.52 (м, 4H), 1.49 – 1.37 (м, 2H), 1.38 – 1.21 (м, 2H), 0.87 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). **MS** (APCI) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_{20}H_{31}N_2O$: 315.1; знайдено:

315.2. Аналіз розраховано для $C_{20}H_{31}ClN_2O$: С, 68.45; Н, 8.90; N, 7.98. Знайдено: С, 68.59; Н, 8.74; N, 7.82.

трет-Бутил-1-((2,6-диметилфеніл)карбамоїл)-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-2-карбоксилат (3.30a). Кислоту **3.19** (1.15 г, 4.5 ммоль, 1 екв) та триетиламін (0.70 г, 5.85 ммоль, 1.3 екв) розчиняли у 50 мл сухого CH_2Cl_2 та охолоджували до $-10^\circ C$. До одержаного розчину додавали ізобутилхлороформіат (0.88 г, 5.4 ммоль, 1.2 екв). Через 1 год додавали 2,6-диметиланілін (0.65 г, 5.85 ммоль, 1.3 екв) та залишали суміш на 16 год за кімнатної температури. Розчин двічі промивали водою, двічі розчином $NaHCO_3$, висушували над Na_2SO_4 та концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини. Вихід (1.67 г, 99%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.96 (ушир. с, 1H), 7.09 (с, 3H), 4.40 (с, 1H), 3.99 – 3.72 (м, 4H), 3.48 – 3.36 (м, 2H), 2.26 (с, 6H), 2.15 – 1.99 (м, 2H), 1.79 – 1.68 (м, 2H), 1.48 (с, 9H). MS (APCI) m/z $[M+H]^+$ розраховано для $C_{21}H_{31}N_2O_4$: 375.2; знайдено: 375.2. Аналіз розраховано для $C_{21}H_{30}N_2O_4$: С, 67.17; Н, 8.32; N, 7.46. Знайдено: С, 67.48; Н, 8.51; N, 7.22.

N-(2,6-Диметилфеніл)-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-карбоксамід трифлуороацетат (3.30b). Сполуку з попередньої стадії (1.6 г, 4.27 ммоль, 1 екв) розчиняли у 30 мл сухого CH_2Cl_2 та додавали TFA (1.5 г, 12.82 ммоль, 3 екв). Через 16 год розчинник та залишки TFA випарювали при зниженому тиску. Продукт використовували у наступній стадії у вигляді трифлуороацетату без додаткового очищення.

2-Бутил-N-(2,6-диметилфеніл)-7-окса-2-азаспіро[3.5]нонан-1-карбоксамід гідрохлорид (3.30). Трифлуороацетат **3.30b** (1.50 г, 3.87 ммоль, 1 екв) розчиняли у 30 мл CH_3CN , додавали DIPEA (2.5 г, 19.33 ммоль, 5 екв) та *n*-бутилйодид (0.87 г, 4.64 ммоль, 1.2 екв). Суміш нагрівали до $40^\circ C$ впродовж 16 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску, залишок розчиняли у 50 мл CH_2Cl_2 . Розчин промивали водою (4×30 мл), висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Сирий продукт очищували колонковою хроматографією та

перетворювали на гідрохлорид. Очищували перекристалізацією з CH_3CN . Вихід (0.95 г, 67%), біла тверда речовина, Т.пл. 290°C . ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.12 (с, 3H), 4.98 (с, 1H), 4.04 – 3.91 (м, 2H), 3.85 – 3.76 (м, 2H), 3.55 (с, 2H), 3.40 – 3.27 (м, 2H), 3.17 (с, 1H), 2.16 (с, 6H), 2.06 – 1.95 (м, 2H), 1.90 – 1.81 (м, 1H), 1.71 – 1.61 (м, 1H), 1.48 – 1.22 (м, 4H), 0.85 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). MS (APCI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$: 331.1; знайдено: 331.2. Аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 65.47; H, 8.52; N, 7.63. Знайдено: C, 65.68; H, 8.80; N, 7.45.

5.4. Експериментальна частина до РОЗДІЛУ 4

Синтез алкенів.

Метиленициклобутан (4.3). *Типова методика А (легкі алкени):* метилтрифенілфосфоній йодид (1.51 кг, 3.74 моль, 1.3 екв) розчиняли у сухому DMSO (5 л) за кімнатної температури в атмосфері аргону. Кількома порціями додавали гідрид натрію (127 г, 3.18 моль, 1.1 екв, 60% в парафіні). Одержаний світло-жовту суспензію залишали за кімнатної температури при інтенсивному перемішуванні до припинення спінювання (близько 4 год). Розчин охолоджували до $10\text{--}15^\circ\text{C}$ та додавали по краплинах впродовж 30 хв циклобутанон (201.6 г, 2.88 моль, 1 екв). Спостерігали зміну забарвлення реакційної суміші на темно-оранжеву. Розчин залишали набувати кімнатної температури та перемішували ще впродовж 16 год. Реактор вакуумували до 4 мБар та нагрівали до 45°C , продукт відганяли і вловлювали охолодженням колби-приймача. Сполуку **4.3** одержували у вигляді безбарвної рідини (163 г, 2.39 моль, 83% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ : 4.71 (квінт, $J = 2.0$ Гц, 2H), 2.71 (тт, $J = 7.9$, 2.1 Гц, 4H), 1.95 (квінт, $J = 8.0$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 150.2, 104.2, 31.5, 16.2. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}^+$ 86.0965, знайдено 86.0971, для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_5\text{H}_8\text{Na}^+$ 91.0519, знайдено 91.0533.

1-(трет-Бутил)-3-метиленициклобутан одержували з використанням *типової методики А* у вигляді безбарвної рідини (132 г, 96%). ^1H ЯМР

(CDCl₃, 500 МГц), δ: 4.72 (квінт, $J = 2.3$ Гц, 2H), 2.49 (м, 4H), 2.14 (квінт, $J = 8.4$ Гц, 1H), 0.84 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, 151 МГц), δ: 146.8, 104.8, 41.2, 32.7, 31.4, 26.1. HRMS: m/z розраховано для [M+NH₄]⁺ C₉H₂₀N⁺ 142.1591, знайдено 142.1600, для [M+Na]⁺ C₉H₁₆Na⁺ 147.1145, знайдено 147.1139.

Стадія 1: 3-Фенілциклобутанон. Ангідрид трифлуороцтової кислоти (596 г, 2.11 моль, 2 екв) додавали по краплинах при перемішуванні до розчину *N,N*-диметилацетаміду (110.4 г, 1.27 моль, 1.2 екв) в 1,2-дихлороетані (300 мл) при 0 °С. Реакційну суміш нагрівали та додавали по краплинах суміш стирену (110 г, 1.06 моль, 1 екв) та 2,4,6-колідину (256 г, 2.11 моль, 2 екв) у CH₂Cl₂ (1 л). Одержану суміш кип'ятили впродовж ще 12 год, далі охолоджували до кімнатної температури та переносили до насиченого розчину NaHCO₃ (1 л). Одержану двофазну суміш перемішували впродовж ще 12 год. Органічний відділяли, висушували над Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням цільової сполуки у вигляді безбарвної рідини (80 г, 0.55 моль, 52% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ: 7.37 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.26 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.69 (дкв, $J = 8.6, 7.7$ Гц, 1H), 3.50 (м, 2H), 3.26 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, 151 МГц), δ: 206.7, 143.6, 128.7, 126.7, 126.5, 54.7, 28.4. HRMS: m/z розраховано для [M+NH₄]⁺ C₁₁H₁₆N⁺ 162.1278, знайдено 162.1270.

Стадія 2: (3-Метиленциклобутил)бензен. *Типова методика В (нелеткі алкени):* метилтрифенілфосфоній йодид (275 г, 0.68 моль, 1.4 екв) суспендували у сухому THF (2.5 л) за кімнатної температури в атмосфері аргону. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні додавали *t*-BuOK (65.4 г, 0.58 моль, 1.2 екв), спостерігали за зміною кольору реакційної суміші на світло-жовтий. Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 1 год, охолоджували до -10 °С та додавали по краплинах 3-фенілциклобутан-1-он (71 г, 0.49 моль, 1 екв) впродовж 30 хв зі швидкістю, що дозволяє утримувати температуру нижче 0 °С. Спостерігали зміну кольору на темно-оранжевий. Суміш залишали набувати кімнатної температури та перемішували впродовж ще 16 год. Твердий залишок відфільтровували, фільтрат випарювали досуха,

залишок обробляли гексаном (2 л) з утворенням кристалічного осаду. Осад відфільтровували через шар силікагелю (приблизно 0.3 л), розчинник видаляли при зниженому тиску, отримували цільовий продукт у вигляді безбарвної рідини (49 г, 0.34 моль, 70% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 7.33 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.30 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.22 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.86 (квінт, $J = 2.2$ Гц, 2H), 3.55 (квінт, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.12 (м, 2H), 2.88 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 146.1, 145.7, 128.3, 126.5, 126.0, 105.7, 39.7, 34.9. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}^+$ 162.1278, знайдено 162.1270.

Стадія 1: 3-(4-бромофеніл)циклобутанон одержували аналогічним чином до 3-фенілциклобутанону з використанням *пара*-бромостирену. Цільовий продукт одержували у вигляді жовтого кристалічного порошку (48 г, 0.21 моль, 27% вихід). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ : 7.51 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.33 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 3.62 (квінт, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.41 (м, 2H), 3.18 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 151 МГц), δ : 206.7, 143.9, 131.7, 129.5, 119.8, 54.8, 27.9. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}^+$ 223.0117 (^{79}Br) та 225.0097 (^{81}Br), знайдено 223.0115 та 225.0095.

Стадія 2: 1-Бromo-4-(3-метиленициклобутил)бензен одержували з використанням *типової методики В*. Продукт очищували перегонкою при 0.3 Тор (42 °С фракція) у вигляді безбарвної рідини (37 г, 49 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 7.43 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.14 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.85 (квінт, $J = 2.2$ Гц, 2H), 3.48 (квінт, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.11 (м, 2H), 2.80 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 145.4, 144.6, 131.4, 128.2, 119.6, 106.1, 39.6, 34.4. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Br}^+$ 223.0117 (^{79}Br) та 225.0097 (^{81}Br), знайдено 223.0115 та 225.0095.

2-Метилениспіро[3.4]октан одержували з використанням *типової методики В*. Продукт очищували перегонкою при 20 Торр (49 °С фракція) у вигляді безбарвної рідини (4.4 г, 56%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 4.76 (квінт, $J = 2.3$ Гц, 2H), 2.52 (т, $J = 2.3$ Гц, 4H), 1.59 (м, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 146.3, 105.7, 43.2, 42.0, 39.1, 24.0. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{15}^+$ 123.1169, знайдено 123.1168.

2-Метилен-6-оксаспіро[3.4]октан одержували з використанням **типової методики В**. Продукт очищували перегонкою при 20 Торр (64 °С фракція) у вигляді безбарвної рідини як 3:2 суміш цільового продукту (4.6 г, 46%) з гексаном. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 4.82 (квінт, $J = 2.3$ Гц, 2H), 3.84 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.71 (с, 2H), 2.72 (дквінт, $J = 14.7, 2.2$ Гц, 2H), 2.66 (дквінт, $J = 14.6, 2.1$ Гц, 2H), 1.98 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 144.0, 106.9, 78.5, 67.6, 41.4, 39.2, 31.6, 22.6. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}^+$ 125.0961, знайдено 125.0968.

2-Метиленспіро[3.5]нонан одержували з використанням **типової методики В**. Продукт очищували перегонкою при 20 Торр (62 °С фракція) у вигляді безбарвної рідини (3 г, 51%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 4.78 (квінт, $J = 2.4$ Гц, 2H), 2.34 (т, $J = 2.4$ Гц, 4H), 1.47 (м, 4H), 1.38 (м, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 146.4, 106.7, 42.7, 37.6, 35.2, 25.9, 23.3. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{17}^+$ 137.1325, знайдено 137.1322.

2-Метилен-7-оксаспіро[3.5]нонан одержували з використанням **типової методики В** у вигляді безбарвної рідини (90.2 г, 82%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 4.82 (квінт, $J = 2.4$ Гц, 2H), 3.59 (т, $J = 5.0$ Гц, 4H), 2.44 (т, $J = 2.3$ Гц, 4H), 1.61 (т, $J = 5.1$ Гц, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 144.1, 107.1, 64.6, 41.9, 37.1, 32.2. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}^+$ 139.1118, знайдено 139.1115.

Стадія 1: трет-Бутил-3-гідроксициклобутанкарбоксилат. Розчин *трет*-бутил-3-оксоциклобутанкарбоксилату (593 г, 3.48 моль, 1 екв) у метанолі (4 л) охолоджували до 0 °С та додавали порціями борогідрид натрію (131.8 г, 3.48 моль, 1 екв). Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 4 год. Метанол видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли в AcOEt (4 л). Органічну фазу промивали насич. водн. розчином NaCl (2×1 л), висушували над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (570 г, 3.31 моль, 95% вихід), Т.пл. 48 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , *цис*-діастереомер: 4.14 (квінт, $J = 7.3$ Гц, 1H), 2.57-2.46 (м, 3H), 2.40 (ушир. с, 1H), 2.09 (м, 2H), 1.43 (с, 9H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ , *цис*-діастереомер: 173.9, 80.0, 62.9, 36.4, 29.6, 27.6. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_9\text{H}_{16}\text{NaO}_3^+$ 195.0992, знайдено 195.1990.

Стадія 2: трет-Бутил-3-(бензилокси)циклобутанкарбоксилат. Суміш *трет*-бутил-3-гідроксициклобутанкарбоксилату (570 г, 3.31 моль, 1 екв), бензилхлориду (439.9 г, 3.47 моль, 1.05 екв) та тетрабутиламоній броміду (106.7 г, 0.33 моль, 0.1 екв) охолоджували до 0 °С. При інтенсивному перемішуванні додавали 50% водн. розчин КОН (372 г, 6.63 моль, 2 екв). Суміш перемішували впродовж ще 16 год за кімнатної температури. Додавали МТВЕ (3 л), органічну фазу відділяли, промивали насич. водн. розчином NaCl (2×1 л) та висушували над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді жовтої рідини (695 г, 2.65 моль, 80% вихід). Діастереомери ~ 4:1, мажор. діастереомер *цис*-. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , *цис*-діастереомер: 7.39-7.26 (м, 5H), 4.42 (с, 2H), 3.92 (квінт, $J = 7.1$ Гц, 1H), 2.51 (м, 1H), 2.45 (м, 2H), 2.19 (м, 2H), 1.44 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ , *цис*-діастереомер: 173.2, 137.6, 127.9, 127.3, 127.1, 79.7, 69.5, 67.9, 33.4, 29.8, 27.5. **HRMS**: розраховано для m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_3^+$ 285.1462, знайдено 285.1458.

Стадія 3: (3-(бензилокси)циклобутил)метанол. LiAlH_4 (100.5 г, 2.65 моль, 1 екв) додавали до сухого THF (6 л) при 20 °С, далі додавали *трет*-бутил 3-(бензилокси)циклобутанкарбоксилат (695 г, 2.65 моль, 1 екв). Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 20 год, охолоджували до 10 °С та додавали по краплинах воду (196 г, 10.9 моль, 4.1 екв). Суміш відфільтровували, органічну фазу відділяли, розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної рідини (458 г, 2.38 моль, 90% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , мажор. діастереомер: 7.37-7.26 (м, 5H), 4.42 (с, 2H), 3.96 (квінт, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.60 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 2.35 (м, 2H), 2.04 (м, 1H), 1.73 (м, 1H), 1.59 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ , мажор. діастереомер: 138.2, 128.4, 127.9, 127.6, 70.0, 69.4, 67.1, 32.9, 28.3. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2^+$ 193.1224, знайдено 193.1222.

Стадія 4: ((3-(Йодометил)циклобутокс)метил)бензен. До розчину (3-(бензилокси)циклобутил)метанола (458 г, 2.38 моль, 1 екв) у хлороформі (5 л) додавали трифенілфосфін (782 г, 2.98 моль, 1.25 екв) та *N*-йодосукцинімід (670 г, 2.98 моль, 1.25 екв). Суміш кип'ятили впродовж 24 год, охолоджували та промивали насич. водн. розчином NaHCO_3 (2×1 л). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт перекристалізовували з гексану для видалення кристалічних домішок (цільова сполука залишається в розчині!). Продукт одержували у вигляді безбарвної рідини (610 г, 2.02 моль, 85% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , мажор. діастереомер: 7.37-7.26 (м, 5H), 4.41 (с, 2H), 3.85 (квінт, $J = 7.2$ Гц, 1H), 3.23 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.43 (м, 2H), 2.17 (м, 1H), 1.60 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 137.6, 127.9, 127.4, 127.2, 69.6, 66.1, 37.0, 29.2, 12.6. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{INO}^+$ 320.0506, знайдено 320.0512.

Стадія 5: ((3-Метиленциклобутокс)метил)бензен. Розчин ((3-(йодометил)циклобутокс)метил)бензену (610 г, 2.02 моль, 1 екв) у THF (4 л) охолоджували до -10 °C та додавали *t*-BuOK (282.5 г, 2.52 моль, 1.25 екв). Реакційну суміш перемішували впродовж ще 3 год за кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли у гексані (4 л), промивали насич. водн. розчином NaCl (3×1 л) та висушували над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували перегонкою при 2 Торр (65 °C фракція) у вигляді безбарвної рідини (301 г, 1.73 моль, 86% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 7.39-7.27 (м, 5H), 4.86 (квінт, $J = 1.9$ Гц, 2H), 4.45 (с, 2H), 4.12 (квінт, $J = 6.6$ Гц, 1H), 2.89 (м, 2H), 2.75 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 140.6, 137.6, 127.9, 127.4, 127.2, 106.5, 70.0, 68.4, 39.8. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}^+$ 175.1118, знайдено 175.1117.

3-Метиленциклобутан-1-карбонова кислота. *Типова методика C:* 3-Метиленциклобутан-1-карбонітрил (332 г, 3.56 моль, 1 екв) розчиняли в суміші етанол–вода 3:1 (3.5 л), додавали NaOH (285 г, 7.13 моль, 2 екв). Суміш кип'ятили впродовж 16 год (інтенсивне виділення амоніаку!). Розчин

концентрували у вакуумі до $\frac{1}{4}$ об'єму, розбавляли водою та підкисляли до pH 3 додаванням 10% водн. HCl. Суміш екстрагували МТВЕ (2 л). Органічний шар промивали водою (2×1 л) та висушували над Na₂SO₄. Видаленням розчинника при зниженому тиску отримували цільовий продукт у вигляді безбарвної рідини (352 г, 3.14 моль, 88% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ: 11.3 (ушир. с, 1H), 4.82 (квінт, *J* = 2.3 Гц, 2H), 3.17 (м, 1H), 3.04 (м, 2H), 2.95 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, 126 МГц), δ: 181.1, 143.3, 106.7, 34.8, 32.6. HRMS: m/z розраховано для [M-H]⁻ C₆H₇O₂⁻ 111.0451, знайдено 111.0450.

Метил-3-метиленциклобутан-1-карбоксилат. *Типова методика D:* 3-Метиленциклобутан-1-карбонову кислоту (352 г, 3.14 моль, 1 екв) розчиняли у сухому CH₃CN (4 л), додавали *N,N*-діізопропілетиламін (655 мл, 3.76 моль, 1.2 екв) та йодометан (235 мл, 3.78 моль, 1.2 екв). Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Твердий залишок обробляли МТВЕ (3 л), осад *N,N*-діізопропілетиламоній йодиду відфільтровували. Фільтрат промивали водою (1 л), 20%-м водн. розчином NaHSO₄ (1.5 л) та висушували над Na₂SO₄. Розчинник випарювали при зниженому тиску, отримували цільовий продукт у вигляді безбарвної рідини (265 г, 2.10 моль, 67% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ: 4.79 (квінт, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.69 (с, 3H), 3.12 (квінт, *J* = 8.5 Гц, 1H), 3.00 (м, 2H), 2.89 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, 151 МГц), δ: 175.5, 144.2, 106.8, 51.8, 35.4, 33.0. HRMS: m/z розраховано для [M+H]⁺ C₇H₁₁O₂⁺ 127.0754, знайдено 127.0756.

Метил-2,2-диметил-3-метиленциклобутанкарбоксилат одержували з використанням типової методики *B* у вигляді безбарвної рідини (172 г, 72%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ: 4.76 (дкв, *J* = 15.7, 2.5 Гц, 2H), 3.68 (с, 3H), 3.07 (м, 1H), 2.85 (т, *J* = 8.3 Гц, 1H), 2.67 (м, 1H), 1.27 (с, 3H), 1.07 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, 126 МГц), δ: 173.0, 154.9, 102.5, 50.8, 48.1, 45.0, 28.6, 27.2, 22.5. HRMS: m/z розраховано для [M+H]⁺ C₉H₁₅O₂⁺ 155.1067, знайдено 155.1066.

1-Метил-3-метиленциклобутанкарбонова кислота одержана з 1-метил-3-метиленциклобутан-1-карбонітрилу з використанням **типової методики C** у вигляді безбарвної рідини (243 г, вихід 90%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 11.8 (ушир. с, 1H), 4.88 (квінт, $J = 2.3$ Гц, 2H), 3.21 (дм, $J = 16.1$ Гц, 2H), 2.51 (дм, $J = 16.5$ Гц, 2H), 1.46 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 183.8, 142.3, 108.2, 42.1, 38.9, 23.2. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}-\text{H}]^- \text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2^-$ 125.0608, знайдено 125.0606.

Метил-1-метил-3-метиленциклобутанкарбоксилат одержували з 1-метил-3-метиленциклобутанкарбонової кислоти з використанням **типової методики D** у вигляді безбарвної рідини (179 г, вихід 74%). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 4.85 (квінт, $J = 2.5$ Гц, 2H), 3.70 (с, 3H), 3.16 (дм, $J = 16.5$ Гц, 2H), 2.47 (дм, $J = 16.6$ Гц, 2H), 1.42 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 177.5, 142.8, 108.0, 51.9, 42.2, 38.9, 23.5. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2^+$ 141.0911, знайдено 141.0909.

1-Метил-3-метиленциклобутан-1-карбонітрил (4.11). Гексаметилди-силазан (605 г, 3.75 моль, 1.2 екв) розчиняли у сухому THF (3 л) в атмосфері аргону, розчин охолоджували до -40 °C. По краплинах додавали *n*-бутиллітій (1376 мл, 3.44 моль, 1.1 екв, 2.5 М розчин у гексані) зі швидкістю, що дозволяє утримувати температуру нижче 0 °C. Розчин перемішували в атмосфері аргону впродовж ще 0.25 год. Суміш охолоджували до -80 °C та додавали по краплинах 3-метиленциклобутан-1-карбонітрил (291 г, 3.12 моль, 1 екв). Одержаний жовтий розчин витримували при -80 °C впродовж 1 год, далі повільно додавали йодометан (234 мл, 3.75 моль, 1.2 екв). Реакційну суміш залишали набувати кімнатної температури та перемішували впродовж 16 год. Далі додавали насичений водн. розчин NH_4Cl (1.5 л), органічну фазу відділяли, розчинник видаляли при зниженому тиску. Одержаний сирий продукт очищували перегонкою у вакуумі при 4 Торр (41 °C фракція) у вигляді безбарвної рідини (251 г, 2.34 моль, 75% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 4.93 (квінт, $J = 2.4$ Гц, 2H), 3.27 (дм, $J = 16.3$ Гц, 2H), 2.68 (дм, $J = 16.6$ Гц, 2H),

1.54 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 139.9, 124.8, 110.0, 44.0, 26.3, 24.5. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}^+$ 108.0808, знайдено 108.0808.

Приєднання хлоросульфоніл ізоціанату

1-Азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.1). *Типова методика E:* Метиленциклобутан **4.3** (137.9 г, 2.02 моль, 1 екв) розчиняли у сухому толуені (2.5 л). Розчин охолоджували до 0 °С та додавали по краплинах хлоросульфоніл ізоціанат (194 мл, 2.23 моль, 1.1 екв). Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 16 год. Моніторинг реакції здійснювали за допомогою ^1H ЯМР. Після закінчення реакції реакційну суміш при інтенсивному перемішуванні додавали до надлишку насич. водн. розчину NaHCO_3 (1.5 л), що містив Na_2SO_3 (1021 г, 8.10 моль, 4 екв) (інтенсивне виділення газу!). Перемішування продовжували до припинення виділення газу (близько 4 год) та розбавляли реакційну суміш AcOEt (2 л). Відфільтровували неорганічний осад, органічну фазу відділяли. Водну фазу додатково екстагували AcOEt (1.5 л). Об'єднані органічна фази промивали водою, висушували над Na_2SO_4 . Розчинники видаляли при зниженому тиску, отримували продукт **4.1** у вигляді жовтої кристалічної речовини (166.5 г, 1.50 моль, 74% вихід), Т.пл. 33-38 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ : 8.12 (ушир. с, 1H), 2.84 (д, $J = 1.2$ Гц, 2H), 2.21 (квд, $J = 9.5$, 2.2 Гц, 2H), 2.16 (м, 2H), 1.60 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 126 МГц), δ : 166.0, 54.1, 49.3, 33.5, 12.6. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}^+$ 112.0757, знайдено 112.0757.

6-(трет-Бутил)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.4) одержували з використанням типової методики *E* у вигляді білого кристалічного порошку (124.6 г, 89% вихід), Т.пл. 105 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , два діастереомери 51:49: 6.42 (ушир. с) та 6.19 (ушир. с, 1H), 2.96 (с) та 2.84 (с, 2H), 2.23 (м, 2H), 2.17-2.00 (м) та 1.90-1.82 (м, 3H), 0.82 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ , два діастереомери: 167.7 та 167.5, 53.6 та 51.2, 50.1 та 49.9, 38.8 та 37.7, 35.0 та 34.1, 30.9 та 30.7, 26.5 та 26.2. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ 168.1383, знайдено 168.1382.

6-Феніл-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.5) одержували з використанням типової методики *E* у вигляді жовтого порошку (6 г, 42% вихід), Т.пл. 64-99 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , два діастереомери 70:30: 8.32 (ушир. с, мажор.) та 8.10 (ушир. с, мінор., 1H), 7.29 (м, 2H), 7.23 (м, 2H), 7.17 (м, 1H), 3.45 (квінт, $J = 7.8$ Гц, мажор.) та 3.17 (квінт, $J = 8.9$ Гц, мінор., 1H), 2.97 (с, мінор.) та 2.80 (с, мажор., 2H), 2.63 (м, 2H), 2.46 (м) та 2.30 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 126 МГц), δ , два діастереомери: 166.2 (мажор.) та 166.0 (мінор.), 144.7 (мажор.) та 144.2 (мінор.), 128.31, 128.26, 126.4, 126.0, 125.8, 52.7 (мажор.) та 50.3 (мінор.), 49.2 (мінор.) та 49.1 (мажор.), 41.0, 31.9 (мажор.) та 30.4 (мінор.). **HRMS:** m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}^+$ 188.1070, знайдено 188.1069.

6-(4-Бромофеніл)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.6) одержували з використанням типової методики *E*. Продукт перекристалізували з суміші гексан – AcOEt, отримували у вигляді білого порошку (10 г, 89% вихід), Т.пл. 96-115 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , два діастереомери 60:40: 8.31 (ушир. с, мажор.) та 8.08 (ушир. с, мінор., 1H), 7.47 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.21 (д, $J = 8.3$ Гц, мажор.) та 7.18 (д, $J = 8.3$ Гц, мінор., 2H), 3.42 (тт, $J = 8.8, 7.3$ Гц, мажор.) та 3.15 (тт, $J = 9.6, 8.2$ Гц, мінор., 1H), 2.96 (с, мінор.) та 2.80 (с, мажор., 2H), 2.63 (м, 2H), 2.45 (м) та 2.29 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 126 МГц), δ , два діастереомери: 166.1 (мажор.) та 165.9 (мінор.), 144.1 (мажор.) та 143.7 (мінор.), 131.12 (мажор.) та 131.09 (мінор.), 128.8 (мажор.) та 128.7 (мінор.), 118.9 (мінор.) та 118.8 (мажор.), 54.3 (мінор.) та 52.6 (мажор.), 50.3, 49.14, 49.11, 40.9, 31.4 (мажор.) та 29.9 (мінор.). **HRMS:** m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrNO}^+$ 266.0176 (^{79}Br) та 268.0155 (^{81}Br), знайдено 266.0173 та 268.0154.

1-Азадиспіро[3.1.4^{6.1}]ундекан-2-он (4.7) одержували з використанням типової методики *E* у вигляді жовтого кристалічного порошку (2.6 г, 51% вихід), Т.пл. 67 °С. ^1H ЯМР (CDCl $_3$, 500 МГц), δ : 6.26 (ушир. с, 1H), 2.97 (т, $J = 1.6$ Гц, 2H), 2.26 (м, 2H), 2.17 (м, 2H), 1.57 (м, 8H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl $_3$, 151 МГц), δ : 167.6, 51.9, 51.0, 45.2, 39.9, 38.73, 38.68, 24.3, 23.8. **HRMS:** m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ 166.1227, знайдено 166.1225.

8-окса-1-азадиспіро[3.1.4⁶.1⁴]ундекан-2-он (4.8) одержували з використанням **типової методики E** у вигляді жовтої олієподібної сполуки (3.1 г, 34% вихід). **¹H ЯМР** (CDCl₃, 500 МГц), δ, два діастереомери 56:44: 6.53 (ушир. с, мажор.) та 6.46 (ушир. с, мінор., 1H), 3.82 (тд, *J* = 6.8, 0.7 Гц, мінор.) та 3.79 (тд, *J* = 7.1, 0.7 Гц, мажор., 2H), 3.67 (с, мажор.) та 3.66 (с, мінор.), 3.03 (т, *J* = 0.8 Гц, мінор.) та 2.96 (т, *J* = 0.9 Гц, мажор., 2H), 2.44 (м, 2H), 2.37 (м, мажор.) та 2.30 (м, мінор., 2H), 1.94 (кв, *J* = 6.7 Гц, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 151 МГц), δ, два діастереомери: 167.05 та 167.02, 78.4 та 77.9, 67.6 та 67.2, 51.8 та 51.4, 50.9 та 50.6, 43.5 та 43.4, 39.3 та 38.8, 38.3 та 37.7. **HRMS**: *m/z* розраховано для [M+H]⁺ C₉H₁₄NO₂⁺ 168.1020, знайдено 168.1019.

1-Азадиспіро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-2-он (4.9) одержували з використанням **типової методики E** у вигляді жовтих кристалів (2.8 г, 53% вихід). Т.пл. близька до кімнатної. **¹H ЯМР** (CDCl₃, 500 МГц), δ: 6.21 (ушир. с, 1H), 2.94 (д, *J* = 0.9 Гц, 2H), 2.15 (д, *J* = 13.6 Гц, 2H), 2.03 (д, *J* = 13.4 Гц, 2H), 1.38 (м, 10H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 151 МГц), δ: 167.7, 51.9, 51.8, 44.5, 39.8, 37.5, 36.9, 32.5, 25.7, 23.10, 23.02. **HRMS**: *m/z* розраховано для [M+H]⁺ C₁₁H₁₈NO⁺ 180.1383, знайдено 180.1382.

9-Окса-1-азадиспіро[3.1.5⁶.1⁴]додекан-2-он (4.10) одержували з використанням **типової методики E** у вигляді жовтого кристалічного порошку (101.7 г, 82% вихід), Т.пл. 122 °С. **¹H ЯМР** (CDCl₃, 500 МГц), δ: 6.43 (ушир. с, 1H), 3.60 (дд, *J* = 5.6, 4.6 Гц, 2H), 3.55 (дд, *J* = 5.7, 4.7 Гц, 2H), 2.96 (д, *J* = 1.4 Гц, 2H), 2.27 (д, *J* = 13.5 Гц, 2H), 2.14 (д, *J* = 13.4 Гц, 2H), 1.59 (т, *J* = 5.1 Гц, 2H), 1.55 (т, *J* = 5.1 Гц, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 151 МГц), δ: 167.4, 64.84, 64.79, 51.72, 51.68, 44.2, 39.3, 36.9, 30.0. **HRMS**: *m/z* розраховано для [M+H]⁺ C₁₀H₁₆NO₂⁺ 182.1176, знайдено 182.1176.

6-(Бензилокси)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.11). Розчин ((3-метиленциклобутокси)метил)бензен (232.9 г, 1.34 моль, 1 екв) у діетиловому етері (2 л) охолоджували до 0 °С. Додавали по краплинах впродовж 3 год 1 М розчин хлоросульфоніл ізоціанату (227 г, 1.60 моль, 1.2 екв) у діетиловому етері. Суміш витримували за кімнатної температури впродовж ще 48 год. Осад

фільтрували, промивали холодним діетиловим етером (1×500 мл) та висушували на повітрі (отримували 279 г, 0.88 моль). Твердий продукт розчиняли у МТВЕ та додавали при інтенсивному перемішуванні розчин Na_2SO_3 (245 г, 1.94 моль, 2.2 екв) у воді (2 л). Через 1 год органічну фазу відділяли, висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску. Цільовий продукт **4.11** одержували у вигляді жовтої олієподібної сполуки (150 г, 0.69 моль, 51% вихід). Мажор. діастереомер *транс*- відповідно до ЯМР аналізу похідної **4.48**. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , два діастереомери 79:21: 7.37-7.27 (м, 5H), 6.37 (ушир. с, мажор.) та 6.24 (ушир. с, мінор., 1H), 4.42 (с, 2H), 4.11 (тт, $J = 6.5, 4.8$ Гц, мажор.) та 3.88 (квінт, $J = 6.7$ Гц, мінор., 1H), 3.01 (с, мажор.) та 2.92 (с, мінор., 2H), 2.63 (ддд, $J = 9.9, 6.5, 3.3$ Гц, мінор.) та 2.56 (м, мажор., 2H), 2.45 (дд, $J = 13.5, 4.6$ Гц, мажор.) та 2.37 (ддд, $J = 9.9, 7.2, 3.0$ Гц, мінор., 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ , два діастереомери: 167.6 (мажор.) та 166.8 (мінор.), 137.8 (мажор.) та 137.7 (мінор.), 128.48 (мінор.) та 128.47 (мажор.), 127.87 (мінор.) та 127.80 (мажор.), 127.85 (мінор.) та 127.77 (мажор.), 70.7 (мінор.) та 70.6 (мажор.), 67.8 (мажор.) та 65.3 (мінор.), 52.8 (мажор.) та 49.0 (мінор.), 50.3 (мажор.) та 49.9 (мінор.), 41.9 (мінор.) та 40.7 (мажор.). **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ 218.1176, знайдено 218.1175.

Метил-2-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоксилат (4.12) одержували з використанням типової методики *E* у вигляді жовтої рідини (280 г, 79% вихід). Мажор. діастереомер *транс*-. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , два діастереомери 72:28: 8.20 (ушир. с, мажор.) та 8.16 (ушир. с, мінор., 1H), 3.60 (с, мажор.) та 3.59 (с, мінор., 3H), 2.97 (м, 1H), 2.90 (с, мінор.) та 2.83 (с, мажор., 2H), 2.46 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 151 МГц), δ , два діастереомери: 175.5 (мажор.) та 174.8 (мінор.), 166.5 (мажор.) та 166.2 (мінор.), 53.3 (мажор.), 52.06 (мажор.), 52.05 (мінор.), 50.9 (мінор.), 50.4 (мажор.), 49.7 (мінор.), 37.3 (мінор.) та 36.6 (мажор.), 30.5 (мажор.) та 29.2 (мінор.). **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3^+$ 170.0812, знайдено 170.0813.

Метил-5,5-диметил-2-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоксилат (4.13)

одержували з використанням **типової методики E** у вигляді жовтої олієподібної сполуки (80 г, 69% вихід). Мажор. діастереомер *транс*- ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ, два діастереомери 71:29: 6.33 (с, мажор.) та 6.23 (с, мінор., 1H), 3.69 (с, мінор.) та 3.68 (с, мажор., 3H), 3.07 (д, J = 14.9 Гц, мінор.) та 3.03 (дд, J = 15.3, 0.7 Гц, мажор., 1H), 2.83 (дд, J = 15.3, 2.0 Гц, мажор., 1H), 2.76-2.62 (м, 2H), 2.42 (дд, J = 12.8, 9.0 Гц, мажор., 1H), 1.25 (с, мажор.) та 1.23 (с, мінор., 3H), 1.02 (с, мінор.) та 1.01 (с, мажор., 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, 151 МГц), δ, два діастереомери: 173.7 (мажор.) та 173.1 (мінор.), 167.9 (мажор.) та 167.0 (мінор.), 60.1 (мажор.) та 59.1 (мінор.), 51.63 (мінор.) та 51.57 (мажор.), 45.5 (мажор.) та 45.4 (мінор.), 44.8 (мажор.) та 44.7 (мінор.), 44.1 (мажор.) та 42.9 (мінор.), 31.7 (мінор.) та 31.6 (мажор.), 25.7 (мінор.) та 25.2 (мажор.), 20.9 (мажор.) та 19.2 (мінор.). **HRMS**: m/z розраховано для [M+H]⁺ C₁₀H₁₆NO₃⁺ 198.1125, знайдено 198.1122.

Метил-6-метил-2-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-6-карбоксилат (4.14)

одержували з використанням **типової методики E** у вигляді жовтої рідини (171 г, 82% вихід). Мажорний діастереомер *транс*- відповідно до кристалічних структур Вос-**4.14a** та **4.37**. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, два діастереомери 76:24: 8.20 (ушир. с, мажор.) та 8.14 (ушир. с, мінор., 1H), 3.611 (с, мажор.) та 3.605 (с, мінор., 3H), 2.97 (д, J = 1.2 Гц, мінор.) та 2.82 (д, J = 1.2 Гц, мажор., 2H), 2.73 (д, J = 13.6 Гц, мажор.) та 2.64 (д, J = 13.0 Гц, мінор., 2H), 2.18 (м, 2H), 1.32 (с, мажор.) та 1.31 (с, мінор., 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 151 МГц), δ, два діастереомери: 1771.1 (мажор.) та 176.7 (мінор.), 166.7 (мажор.) та 166.5 (мінор.), 52.3 (мажор.), 50.7 (мажор.), 50.2 (мажор.), 43.9 (мажор.), 36.7 (мажор.), 25.1 (мажор.). **HRMS**: m/z розраховано для [M+H]⁺ C₉H₁₄NO₃⁺ 184.0969, знайдено 184.0968.

транс-**2-Оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-6-карбонітрил (4.15)** одержували з використанням **типової методики E** у вигляді жовтого кристалічного порошку (53 г, 44% вихід), Т.пл. 110-127 °С. Один діастереомер, *транс*- за заними РСД. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц), δ: 8.24 (ушир. с, 1H), 3.16 (гепт, J = 4.6 Гц, 1H),

3.02 (д, $J = 1.1$ Гц, 2H), 2.65 (м, 2H), 2.57 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 166.0, 123.6, 53.5, 50.0, 37.8, 15.1. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}^+$ 137.0710, знайдено 137.0708.

6-Метил-2-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-6-карбонітрил (4.16) одержували з використанням **типової методики E** у вигляді білого порошку (8.0 г, 66% вихід), Т.пл. 121-147 °С. Мажорний діастереомер *транс*- відповідно до даних РСД продукту Вос₂-**16a**. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , два діастереомери 88:12: 6.75 (ушир. с, мажор.) та 6.65 (ушир. с, мінор., 1H), 3.18 (с, мажор.) та 3.04 (с, мінор., 2H), 2.97 (д, $J = 13.8$ Гц, мінор.) та 2.88 (д, $J = 13.5$ Гц, мажор., 2H), 2.47 (м, 2H), 1.54 (с, мінор.) та 1.53 (с, мажор., 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ , мажор. діастереомер: 166.2, 124.0, 50.7, 50.4, 45.4, 24.9, 24.4. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}^+$ 151.0866, знайдено 151.0866.

Відновлення лактамів в азетидини

1-Азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.1a·HCl). **Типова методика F:** LiAlH_4 (46 г, 1.22 моль, 2 екв) додавали цілком порціями до реактору з сухим THF (1.5 л) в атмосфері аргону та охолоджували суспензію до 0 °С. Додавали по краплинах триметилсиліл хлорид (159 мл, 1.25 моль, 2.05 екв) зі швидкістю, що дозволяла утримувати температуру нижче 15 °С. Одержану суміш перемішували за цієї температури впродовж 2 год. Далі суміш охолоджували до 0 °С і додавали по краплинах розчин of 1-азаспіро[3.3]гептан-2-ону (**4.1**) (68 г, 0,61 моль, 1 екв) у сухому THF (200 мл) зі швидкістю, що дозволяла утримувати температуру нижче 10 °С. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 36 год, охолоджували до 10 °С та обережно додавали по краплинах 40% водн. розчин NaOH (100 мл) та воду (100 мл). Неорганічний залишок відфільтровували. Продукт перетворювали на гідрохлорид додаванням до фільтрату 10% розчин HCl у діоксані (334 г, 0,92 моль, 1.5 екв). Далі розчинник випарювали при зниженому тиску досуха. Залишок обробляли сухим CH_3CN (200 мл). Кристали, що утворились, відділяли фільтруванням та висушували у вакуумі. Отримували **4.1a·HCl** у вигляді світло-коричневого кристалічного порошку (54 г, 0.40 моль, 66%

вихід), Т.пл. 136 °С. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 500 МГц), δ: 9.58 (с, 2H), 3.66 (т, *J* = 8.2 Гц, 2H), 2.54 (м, 2H), 2.44 (т, *J* = 8.1 Гц, 2H), 2.20 (тт, *J* = 8.3, 4.6 Гц, 2H), 1.80 (м, 1H), 1.70 (м, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР** (DMSO-d₆, 126 МГц), δ: 67.4, 39.3, 32.9, 31.0, 13.6. **¹³C{¹H} ЯМР** (D₂O, 151 МГц), δ: 68.7, 40.7, 33.3, 31.1, 13.3. **HRMS**: *m/z* розраховано для [M+H]⁺ C₆H₁₂N⁺ 98.0965, знайдено 98.0966.

6-(трет-Бутил)-1-азаспіро[3.3]гептан (4.4a) одержували з використанням типової методики *F*. Продукт не перетворювали на гідрохлорид: після видалення неорганічного осаду органічну фазу відділяли, висушували над Na₂SO₄, концентрували при зниженому тиску. Цільовий продукт очищували перегонкою у вакуумі при 4 Торр (61 °С фракція) у вигляді безбарвної рідини (59.7 г, 82% вихід). **¹H ЯМР** (CDCl₃, 500 МГц), δ, два діастереомери: 3.40 (м, 2H), 2.31 (м, 1H), 2.18 (м, 2H), 2.02 (м, 4H), 1.67 (с, 1H), 0.76 (с, 9H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 126 МГц), δ, два діастереомери: 62.4, 60.3, 41.0, 40.8, 38.5, 38.1, 36.8, 33.60, 33.58, 30.3, 30.1, 26.1, 25.7. **HRMS**: *m/z* розраховано для [M+H]⁺ C₁₀H₂₀N⁺ 154.1591, знайдено 154.1590.

6-Феніл-1-азаспіро[3.3]гептан (4.5a) одержували з використанням типової методики *F*. Продукт очищували перегонкою у вакуумі при 0.3 Торр (60 °С фракція) у вигляді жовтої рідини (42.5 г, 66% вихід). **¹H ЯМР** (CDCl₃, 500 МГц), δ, два діастереомери 67:33: 7.29 (м, 2H), 7.20 (м, 3H), 3.50 (т, *J* = 7.1 Гц, мінор.) та 3.47 (т, *J* = 7.3 Гц, мажор., 2H), 3.46 (м, мажор.) та 3.10 (м, мінор., 1H), 2.69 (тд, *J* = 8.2, 2.5 Гц, мінор.) та 2.61 (дт, *J* = 9.6, 3.0 Гц, мажор., 2H), 2.46 (т, *J* = 7.2 Гц, мінор.) та 2.29 (т, *J* = 7.2 Гц, мажор., 2H), 2.41 (м, мажор.) та 2.12 (м, мінор., 2H), 2.35 (ушир. с, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 126 МГц), δ, два діастереомери: 144.9 (мажор.) та 144.4 (мінор.), 127.7, 125.94 (мінор.) та 125.91 (мажор.), 125.3 (мінор.) та 125.2 (мажор.), 63.7 (мажор.) та 61.4 (мінор.), 45.1 (мінор.) та 44.2 (мажор.), 41.2 (мінор.) та 41.0 (мажор.), 33.6 (мажор.) та 33.3 (мінор.), 32.1 (мажор.) та 30.4 (мінор.). **HRMS**: *m/z* розраховано для [M+H]⁺ C₁₂H₁₆N⁺ 174.1278, знайдено 174.1277.

6-(4-Бромофеніл)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.6a·HCl) Сполуку **4.6** (45 г, 0.17 моль, 1 екв) розчиняли у сухому THF (1 л) в атмосфері аргону.

Додавали по краплинах комплекс диметилсульфід-боран (25.6 г, 0.34 моль, 2 екв). Одержану суміш кип'ятили впродовж 16 год, охолоджували до кімнатної температури та додавали по краплинах 10% водн. HCl (150 мл). Додавали додаткову кількість 10% водн. HCl (0.5 л) однією порцією і кип'ятили отриману суміш впродовж 2 год. Після охолодження до кімнатної температури органічні розчинники видаляли при зниженому тиску. Суміш розбавляли водою (0.5 л), промивали МТВЕ (2x2 л), нейтралізували водну фазу додаванням 10% водн. NaOH. Продукт екстрагували МТВЕ (2x1000 мл), об'єднані органічні фази промивали водою, висушували над Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт перетворювали на гідрохлорид як описано для **4.1a**·HCl. Продукт **4.6a**·HCl одержували у вигляді білого порошку (21 г, 0.072 моль, 46% вихід), Т.пл. 190 °С. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, два діастереомери 73:27: 9.51 (ушир. с, 2H), 7.48 (м, 2H), 7.19 (м, 2H), 3.73 (м, мажор., 2H), 3.25 (м, 1H), 3.09 (м, мінор.) та 2.69 (м, мажор., 2H), 2.60 (м, 4H), 2.40 та 2.35 (2xм, мінор.). ¹³C{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 151 МГц), δ, мажор. діастереомер: 143.2, 131.7, 129.2, 119.8, 63.0, 41.1, 31.7, 31.0. HRMS: m/z розраховано для [M+H]⁺ C₁₂H₁₅BrN⁺ 252.0383 (⁷⁹Br) та 254.0362 (⁸¹Br), знайдено 252.0384 та 254.0366.

1-Азадиспіро[3.1.4⁶.1⁴]ундекан (4.7a) одержували з використанням типової методики *F*. Продукт очищували перегонкою у вакуумі при 4 Торр (86 °С фракція) у вигляді безбарвної рідини (0.87 г, 44% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ: 3.41 (т, *J* = 7.1 Гц, 2H), 2.33 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H), 2.21 (ушир. с, 1H), 2.14 (д, *J* = 12.4 Гц, 2H), 1.94 (д, *J* = 12.4 Гц, 2H), 1.49 (м, 8H). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, 126 МГц), δ: 61.2, 49.0, 41.0, 39.7, 38.4, 38.0, 34.7, 23.8, 23.2. HRMS: m/z розраховано для [M+H]⁺ C₁₀H₁₈N⁺ 152.1434, знайдено 152.1434.

8-Окса-1-азадиспіро[3.1.4⁶.1⁴]ундекан (4.8a) одержували з використанням типової методики *F*. Продукт очищували перегонкою у вакуумі при 0.3 Торр (60 °С фракція) у вигляді жовтої рідини (1.7 г, 29% вихід). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ, два діастереомери 55:45: 3.76 (т, *J* = 6.8 Гц) та 3.73 (т, *J* =

7.0 Гц, мажор., 2H), 3.59 (д, $J = 5.3$ Гц, 2H), 3.44 (м, 2H), 2.39 (м, 2H), 2.31 (м, 1H), 2.29 (м) та 2.25 (м, 2H), 2.10 (м, 2H), 1.85 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ , два діастереомери: 78.4 та 77.8, 67.1 та 66.6, 61.2 та 60.8, 47.2 та 47.1, 41.0 та 40.8, 39.2 та 38.5, 37.6 та 37.0, 34.4 та 34.0. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}^+$ 154.1227, знайдено 154.1225.

1-Азадиспіро[3.1.5⁶.1⁴]додекан (4.9a) одержували з використанням типової методики *F*. Продукт очищували перегонкою у вакуумі при 4 Торр (92 °С фракція) у вигляді безбарвної рідини (1.1 г, 51% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 3.43 (тд, $J = 7.0$, 1.7 Гц, 2H), 2.30 (тд, $J = 7.0$, 1.6 Гц, 2H), 2.21 (ушир. с, 1H), 2.10 (д, $J = 11.3$ Гц, 2H), 1.75 (д, $J = 11.4$ Гц, 2H), 1.34 (м, 10H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 61.2, 48.6, 41.2, 39.5, 36.9, 35.6, 31.7, 25.4, 22.7, 22.5. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}^+$ 166.1591, знайдено 166.1590.

9-Окса-1-азадиспіро[3.1.5⁶.1⁴]додекан (4.10a) одержували з використанням типової методики *F*. Продукт очищували перегонкою у вакуумі при 0.3 Торр (75 °С фракція) у вигляді безбарвної рідини (60 г, 79% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 3.56 (т, $J = 4.9$ Гц, 2H), 3.52 (т, $J = 4.9$ Гц, 2H), 3.44 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.32 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.20 (д, $J = 12.1$ Гц, 2H), 2.17 (ушир. с, 1H), 1.85 (д, $J = 12.4$ Гц, 2H), 1.49 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 64.5, 64.4, 61.1, 48.2, 41.3, 39.1, 36.9, 35.5, 29.2. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ 168.1383, знайдено 168.1384.

6-(Бензилокси)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.11a·HCl). До реактору на 10 л вносили сухий діетиловий етер (5 л) та LiAlH_4 (78.5 г, 2.07 моль, 3 екв). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали по краплинах 1 М розчин **4.11** (150 г, 0.69 моль, 1 екв) у діетиловому етері. Суміш перемішували впродовж 36 год за кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали по краплинах воду (149.2 мл, 8.3 моль, 12 екв). Осад відфільтровували, розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в МТВЕ та діетиловому етері, підкислювали розчином HCl до $\text{pH} \sim 1$. Утворений осад відфільтровували та висушували у вакуумі з

одержанням **4.11a**·HCl у вигляді жовтого порошку (111 г, 0.46 моль, 79% вихід), Т.пл. 72-111 °С. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, два діастереомери 79:21: 9.59 (ушир. с, 2H), 7.34-7.25 (м, 5H), 4.35 (с, 2H), 4.05 (квінт, J = 6.6 Гц, мажор.) та 3.84 (квінт, J = 6.7 Гц, 1H), 3.70 (м, 2H), 2.99 (м, мажор.) та 2.64 (м, мінор., 2H), 2.43 (т, J = 8.2 Гц, 2H), 2.19 (м, мажор., 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 151 МГц), δ, мажор. діастереомер: 138.5, 128.7, 128.2, 128.0, 69.9, 67.4, 64.7, 42.0, 40.8, 40.7, 31.2. HRMS: m/z розраховано для C₁₃H₁₈NO⁺ 204.1383, знайдено 204.1382.

трет-Бутил-6-(гідроксиметил)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (Вос-**4.12a**). *Типова методика G*: До реактору з сухим THF (6 л) в атмосфері аргону додавали кількома порціями LiAlH₄ (251 г, 6.61 моль, 4 екв) і охолоджували утворену суміш до 0 °С. Додавали по краплинах триметилсиліл хлорид (853 мл, 6.72 моль, 4.05 екв) зі швидкістю, що дозволяє утримувати температуру нижче 15 °С. Одержану суміш перемішували при цій температурі впродовж 2 год. Суміш охолоджували до 0 °С і додавали по краплинах розчин сполуки **4.12** (280 г, 1.66 моль, 1 екв) у сухому THF (500 мл) зі швидкістю, що дозволяє утримувати температуру нижче 10 °С. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 50 год, охолоджували до 10 °С та обережно обробляли 40% водн. розчином NaOH (300 мл) та водою (300 мл). Відфільтровували неорганічний осад, розчинник видаляли при зниженому тиску та сухий залишок розчиняли у CH₂Cl₂ (3.5 л). Додавали по краплинах розчин Вос₂O (380 г, 1.74 моль, 1.05 екв) у CH₂Cl₂ (100 мл), суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 16 год. Промивали водою (2×1 л), висушували над Na₂SO₄, розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією на силікагелі з використанням градієнту від 5 до 20% МТВЕ-гексан як елюенту. Отримували Вос-**4.12a** у вигляді безбарвної олієподібної сполуки (241 г, 1.06 моль, 64% вихід). Мажор. діастереомер *транс*- відповідно до даних РСД для **4.32**, **4.34**·HCl, **4.47**·HCl. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ, Вос-ротамери: 3.73 (м, 2H), 3.60 (д, J = 5.3 Гц, мінор.) та 3.57 (д, J = 7.1 Гц, мажор., 2H), 2.84 (ушир., 1H), 2.51 (ушир., мінор.)

та 2.41 (ушир., мажор., 1H), 2.24 (т, $J = 7.1$ Гц, мінор.) та 2.18 (т, $J = 7.4$ Гц, мажор., 2H), 2.12 (м, 1H), 1.91 (м, 1H), 1.80 (ушир., 1H), 1.46 (с, мажор.) та 1.45 (с, мінор., 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ , Вос-ротамери: 154.5 та 153.9, 78.8 та 78.5, 66.4, 45.1 та 43.4, 36.7, 36.1, 35.1, 31.7 та 30.7, 28.1. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$ 228.1595, знайдено 228.1592, для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3^+$ 250.1414, знайдено 250.1414.

трет-Бутил-6-(гідроксиметил)-5,5-диметил-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (Вос-4.13а) одержували з використанням типової методики **G**. Сирий продукт очищували хроматографією на силікагелі з використанням градієнту від 5 до 20% МТВЕ-гексан як елюенту. Отримували Вос-4.13а у вигляді жовтої олієподібної сполуки (102 г, 62% вихід). ^1H ЯМР (CD_3OD , 500 МГц), δ , два діастереомери 72:28: 3.71, 3.63, 3.56 та 3.45 (4×м, 4H), 2.63 (ушир., мажор.) та 2.54 (ушир., мінор., 2H), 2.30 (ушир., мажор.) та 2.06 (ушир., мінор., 1H), 1.95, 1.85 та 1.78 (3×м, 2H), 1.49 (с, мінор.) та 1.45 (с, мажор., 9H), 1.18, 1.16, 1.12 та 1.03 (4×с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ , два діастереомери: 155.5 (ушир.), 79.4 (ушир.), 73.8 та 71.9, 63.8 та 63.4, 45.4 (ушир.) та 44.1 (ушир.), 43.5, 41.8, 40.2, 33.1 (ушир.) та 32.1 (ушир.), 28.6 та 28.5, 27.0, 26.1, 24.8, 24.5 (ушир.), 19.8 (ушир.), 18.4. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_3^+$ 256.1908, знайдено 256.1906, для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3^+$ 278.1727, знайдено 278.1726.

трет-Бутил-6-(гідроксиметил)-6-метил-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (Вос-4.14а) одержували з використанням типової методики **G**. Сирий продукт очищували хроматографією на силікагелі з використанням градієнту від 5 до 20% МТВЕ-гексан як елюенту. Отримували Вос-4.14а у вигляді жовтої олієподібної сполуки (166 г, 57% вихід). ^1H ЯМР (CD_3OD , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 3.73 (ушир. м, 2H), 3.42 (ушир. с, мінор. ротамер, мінор. діастереомер), 3.39 (с, мажор. ротамер, мінор. діастереомер), 3.35 (с, мажор. діастереомер, 2H), 2.69 (м), 2.58 (м) та 2.46 (д, $J = 11.4$ Гц, 2H), 2.38 (м, мінор. діастереомер) та 2.29 (м, мажор. діастереомер, 2H), 2.07 (м, мажор. діастереомер) та 1.81 (д, $J = 11.6$ Гц, мінор. діастереомер, 2H), 1.51 (с), 1.49 (с)

та 1.44 (ушир. с, 9H), 1.134 (с) та 1.127 (с, 3H). **HRMS**: m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_{13}H_{24}NO_3^+$ 242.1751, знайдено 242.1749, для $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{23}NNaO_3^+$ 264.1571, знайдено 264.1571. Чистий мажорний діастереомер **транс-трет-бутил-6-(гідроксиметил)-6-метил-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату** виділяли у пізніх фракціях під час хроматографічного розділення. Білий порошок, Т.пл. 103 °С. Структура підтверджена за даними РСД. **¹H ЯМР** (CD₃OD, 500 МГц), δ, Вос-ротамери: 3.70 (ушир. м, 2H), 3.354 (с, мажор.) та 3.347 (с, мінор., 2H), 2.55 (ушир., мінор.) та 2.46 (д, J = 10.8 Гц, мажор., 2H), 2.27 (м, 2H), 2.06 (м, 2H), 1.51 (с, мажор.) та 1.43 (ушир. с, мінор., 9H), 1.13 (с, 3H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CD₃OD, 151 МГц), δ, Вос-ротамери: 155.6 (мажор.) та 154.7 (мінор.), 79.8 (мажор.) та 78.9 (мінор.), 69.3 (мінор.) та 69.1 (мажор.), 63.8 (мажор.) та 63.4 (мінор.), 45.3 (мінор.) та 43.6 (мажор.), 42.0 (мажор.) та 41.0 (мінор.), 32.3 (мінор.) та 32.0 (мажор.), 27.6 (мажор.) та 27.4 (мінор.), 24.0 (мажор.) та 23.8 (мінор.). **HRMS**: m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_{13}H_{24}NO_3^+$ 242.1751, знайдено 242.1748, для $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{23}NNaO_3^+$ 264.1571, знайдено 264.1569.

трет-Бутил-транс-6-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (Вос₂-4.15a) одержували з використанням типової методики **G** з 2.1 екв. ди-трет-бутилдикарбонату для бокування. Сполуку Вос₂-**4.15a** отримували у вигляді жовтої олієподібної сполуки (56 г, 79% вихід). **транс**-Конфігурацію підтвержено відсутністю ЯЕО між CH₂-NH та CH₂-N. **¹H ЯМР** (CDCl₃, 600 МГц), δ, Вос-ротамери: 4.66 (ушир. с) та 4.48 (ушир. с, 1H, NH), 3.74 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 3.13 (с, 2H), 2.84 (т, J = 10.6 Гц, мінор.) та 2.42 (м, мажор., 2H), 2.33 (ушир. м, мінор.) та 2.12 (м, мажор., 1H), 2.23 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 2.10 (м, мажор.) та 1.85 (дд, J = 13.5, 3.0 Гц, 2H), 1.463 (с, мажор.) та 1.456 (с, мінор., 9H), 1.43 (с, 9H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 151 МГц), δ: 156.0 (C), 154.9 (C), 79.3 (C), 79.2 (C), 66.7 (мінор.) та 64.3 (мажор., C), 45.6 (CH₂), 44.4 (CH₂), 37.7 (мажор.) та 37.1 (мінор., 2×CH₂), 31.2 (мінор.) та 31.1 (мажор., CH₂), 28.65 (мажор.) та 28.57 (мінор., CH₃), 28.4 (CH₃), 27.4 (мінор.) та

27.2 (мажор., CH), 26.0 (C). **HRMS**: m/z розраховано для $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{30}N_2NaO_4^+$ 349.2098, знайдено 349.2095.

трет-Бутил-6-(((трет-бутоксикарбоніл)аміно)метил)-6-метил-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (Вос₂-4.16a) одержували з використанням типової методики **G** з 2.1 екв. ди-трет-бутилдикарбонату для бокування. Сполуку Вос₂-4.16a отримували у вигляді білого порошку (6 г, 77% вихід), Т.пл. 149 °С. *транс*-Конфігурація встановлена за даними РСД. **¹H ЯМР** (CDCl₃, 500 МГц), δ, Вос-ротамери: 4.58 (м, 1H), 3.75 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.07 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 2.65 (м, мінор.) та 2.46 (д, $J = 11.0$ Гц, мажор., 2H), 2.30 (м, 2H), 1.98 (ушир. м, 2H), 1.49 (с, 9H), 1.44 (с, 9H), 1.13 (с, мінор.) та 1.09 (с, мажор., 3H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 126 МГц), δ: 155.8, 154.5, 79.0, 78.6, 62.9, 48.9, 43.7, 42.8, 41.7, 32.0, 31.2, 28.2, 27.9, 25.2. **HRMS**: m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_{18}H_{33}N_2O_4^+$ 341.2435, знайдено 341.2433.

Заміщення (алкілювання) лактамів по положенню 3.

1-(трет-Бутилдиметилсиліл)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.17). Розчин сполуки **4.1** (197 г, 1.77 моль, 1 екв) та триетиламіну (297 мл, 2.13 моль, 1.2 екв) у сухому DMF (3 л) охолоджували до 0 °С, порціями додавали трет-бутилдиметилсилілхлорид (267.5 г, 1.77 моль, 1 екв). Одержану суспензію перемішували за кімнатної температури впродовж 16 год. Додавали МТВЕ (3 л), промивали органічну фазу водою (4×2 л), висушували органічну фазу над Na₂SO₄, видаляли розчинники при зниженому тиску. Залишок очищували перегонкою у вакуумі при 0.3 Торр (67 °С фракція) з отриманням **4.17** у вигляді бежевої рідини (313 г, 1.39 моль, 79% вихід). **¹H ЯМР** (CDCl₃, 500 МГц), δ: 3.05 (с, 2H), 2.42 (квд, $J = 9.7$, 2.9 Гц, 2H), 2.14 (м, 2H), 1.69 (м, 2H), 0.95 (с, 9H), 0.29 (с, 6H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 151 МГц), δ: 172.4, 56.9, 52.1, 35.3, 26.4, 18.4, 12.7, -5.2. **HRMS**: m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_{12}H_{24}NOSi^+$ 226.1622, знайдено 226.1619.

3-Метил-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.18) Стадія 1 – *типова методика H*: діізопропіламін (68 мл, 0.49 моль, 1 екв) розчиняли у сухому THF (2 л) в атмосфері аргону, розчин охолоджували до -40 °С. Додавали по краплинах

2.5 М розчин у гексані *n*-бутиллітію (195 мл, 0.49 моль, 1 екв) зі швидкістю, що дозволяє утримувати температуру нижче 0 °С. Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону ще впродовж 0.25 год. Розчин охолоджували до –20 °С та додавали по краплинах сполуку **4.17** (109.6 г, 0.49 моль, 1 екв). Одержаний жовтий розчин витримували за цієї ж температури ще впродовж 2 год. Повільно додавали метилйодид (72.5 г, 0.51 моль, 1.05 екв), залишали реакційну суміш набувати кімнатної температури при перемішуванні впродовж 16 год. Реакційну суміш обробляли додаванням насич. водн. розчину NH₄Cl (1.5 л), органічну фазу відділяли, розчинник видаляли при зниженому тиску. Отримували *трет*-бутилдиметилсиліл захищену проміжну сполуку (78 г, 0.33 моль, 67% вихід), яку використовували у наступній стадії без очищення. Стадія 2 – *типова методика I*: проміжний продукт (78 г, 0.33 моль, 1 екв) розчиняли у метанолі (1 л) додавали флуорид калію (38 г, 0.65 моль, 2 екв). Одержану суспензію перемішували за кімнатної температури впродовж 16 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску, залишок обробляли CH₂Cl₂ (1 л). Суспензію фільтрували крізь шар силікагелю (близько 0.25 л). Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок очищували хроматографією з використанням як елюенту градієнту МТВЕ/гексан від 10 до 50%. Отримували продукт **4.18** у вигляді безбарвної рідини (34 г, 0.27 моль, 82% вихід, 55% вихід за дві стадії). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ: 6.37 (ушир. с, 1H), 3.00 (кв, J = 7.4 Гц, 1H), 2.35 (дт, J = 11.4, 9.6 Гц, 1H), 2.25 (м, 2H), 2.15 (дт, J = 11.6, 9.6 Гц, 1H), 1.74 (м, 1H), 1.57 (дквінт, J = 10.9, 9.1 Гц, 1H), 1.24 (д, J = 7.5 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, 126 МГц), δ: 170.7, 59.2, 52.9, 34.2, 28.6, 13.2, 11.0. HRMS: m/z розраховано для [M+H]⁺ C₇H₁₂NO⁺ 126.0914, знайдено 126.0913.

3-Етил-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.19). Алкілювання проводили з використанням *типової методики H* етилйодидом з одержанням захищеної проміжної сполуки (33 г, 72% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики I* з одержанням **4.19** у вигляді жовтої рідини (11 г, 51% вихід, 37% вихід за дві стадії). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ: 6.35 (ушир. с, 1H), 2.82 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 2.35 (дт, J = 11.3, 9.7 Гц, 1H), 2.26 (м, 2H),

2.17 (дт, $J = 11.7, 9.6$ Гц, 1H), 1.73 (м, 2H), 1.63 (м, 2H), 1.08 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 170.8, 60.1, 59.7, 34.6, 29.5, 20.6, 13.7, 11.9. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}^+$ 140.1070, знайдено 140.1071.

3-(Метоксиметил)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.20). Алкілювання проводили з використанням *типової методики Н* бромо(метокси)метаном з одержанням захищеної проміжної сполуки (19 г, 85% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики І* з одержанням **4.20** у вигляді жовтий олієподібної сполуки (9.0 г, 87% вихід, 74% вихід за дві стадії). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ : 8.19 (ушир. с, 1H), 3.51 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.25 (с, 3H), 3.11 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 2.18 (м, 4H), 2.06 (дт, $J = 10.9, 9.9$ Гц, 1H), 1.59 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 126 МГц), δ : 166.2, 68.4, 58.2, 57.8, 33.9, 33.5, 29.5, 13.2. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2^+$ 156.1020, знайдено 156.1018.

3-Аліл-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.21). Алкілювання проводили з використанням *типової методики Н* алілбромідом з одержанням захищеної проміжної сполуки (191 г, 81% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики І* з одержанням **4.21** у вигляді жовтої рідини (101 г, 91% вихід, 73% вихід за дві стадії). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 6.41 (ушир. с, 1H), 5.90 (м, 1H), 5.16 (д, $J = 17.2$ Гц, 1H), 5.10 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H), 3.02 (дд, $J = 8.7, 6.5$ Гц, 1H), 2.51 (дт, $J = 15.2, 5.7$ Гц, 1H), 2.33 (м, 3H), 2.25 (м, 1H), 2.17 (дт, $J = 12.1, 9.5$ Гц, 1H), 1.73 (м, 1H), 1.63 (дквінт, $J = 11.0, 9.0$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 169.9, 135.0, 116.4, 60.1, 57.6, 34.5, 31.2, 29.5, 13.6. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}^+$ 152.1070, знайдено 152.1070.

3-(Проп-2-ін-1-іл)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.22). Алкілювання проводили з використанням *типової методики Н* пропаргілбромідом з одержанням захищеної проміжної сполуки (11 г, 44% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики І* з одержанням **4.22** у вигляді білої твердої речовини (4.5 г, 76% вихід, 33% вихід за дві стадії). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ : 8.24 (с, 1H), 3.00 (ддд, $J = 9.5, 4.7, 0.9$ Гц, 1H), 2.85 (т, J

= 2.6 Гц, 1H), 2.47 (м, 1H), 2.37 (ддд, $J = 17.6, 9.5, 2.6$ Гц, 1H), 2.32 (м, 1H), 2.25-2.15 (м, 2H), 2.09 (м, 1H), 1.71-1.61 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 167.4, 82.0, 72.6, 58.7, 56.7, 34.2, 29.6, 16.4, 13.8. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}^+$ 150.0914, знайдено 150.0911.

3-Бензил-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.23). Алкілювання проводили з використанням *типової методики Н* бензилбромідом з одержанням захищеної проміжної сполуки (14 г, 66% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики І* з одержанням **4.23** у вигляді білого порошку (9.0 г, 66% вихід, 44% вихід за дві стадії), Т.пл. 91 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 8.20 (ушир. с, 1H), 7.35 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.28 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.8 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.29 (дд, $J = 9.0, 7.0$ Гц, 1H), 2.93 (дд, $J = 14.9, 6.8$ Гц, 1H), 2.79 (дд, $J = 14.9, 9.2$ Гц, 1H), 2.19 (м, 2H), 2.12 (м, 1H), 2.04 (кв, $J = 10.5$ Гц, 1H), 1.47 (м, 1H), 1.06 (sext., $J = 9.3$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 169.0, 139.6, 129.0, 128.7, 126.5, 59.0, 58.4, 34.4, 32.9, 29.8, 13.5. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ 202.1227, знайдено 202.1225.

3-(2-Метоксиетил)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.24). Алкілювання проводили з використанням *типової методики Н* 1-бромо-2-метоксиетаном з одержанням захищеної проміжної сполуки (19 г, 85% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики І* з одержанням **4.24** у вигляді жовтої рідини (9 г, 87% вихід, 74% вихід за дві стадії). ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 8.14 (ушир. с, 1H), 3.42 (м, 2H), 3.23 (с, 3H), 2.85 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 2.25-2.12 (м, 3H), 2.06 (дт, $J = 11.8, 9.4$ Гц, 1H), 1.76 (м, 1H), 1.67 (м, 2H), 1.53 (дкв, $J = 9.9, 9.0$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 169.3, 70.2, 58.5, 58.4, 34.4, 29.6, 27.5, 13.6. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ 170.1176, знайдено 170.1174.

3-(2-Гідроксипропан-2-іл)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.25). Алкілювання проводили з використанням *типової методики Н* ацетоном як алкілюючим агентом з одержанням захищеної проміжної сполуки (20 г, 77% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики І* з одержанням **4.25** у вигляді білий порошок (9.0 г, 72% вихід, 55% вихід за дві

стадії), Т.пл. 88 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 8.16 (ушир. с, 1H), 4.42 (с, 1H), 2.83 (м, 1H), 2.75 (с, 1H), 2.22 (м, 1H), 2.16-2.04 (м, 2H), 1.67 (м, 2H), 1.22 (с, 3H), 1.14 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 126 МГц), δ : 167.4, 68.3, 67.8, 58.9, 34.6, 30.5, 30.0, 26.2, 13.9. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NNaO}_2^+$ 192.0995, знайдено 192.0994.

3-(1-Гідроксициклобутил)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.26). Алкілювання проводили з використанням *типової методики Н* циклобутаном як алкілюючим агентом з одержанням захищеної проміжної сполуки (12 г, 64% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики І* з одержанням **4.26** у вигляді жовтого порошку (6.0 г, 85% вихід, 54% вихід за дві стадії), Т.пл. 123 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 8.15 (ушир. с, 1H), 5.12 (с, 1H), 2.96 (с, 1H), 2.43 (м, 1H), 2.26-2.15 (м, 3H), 2.12 (м, 1H), 2.02 (м, 3H), 1.67-1.54 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 167.6, 72.6, 66.0, 58.7, 36.2, 34.6, 34.4, 30.7, 13.9, 12.3. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2^+$ 182.1176, знайдено 182.1175.

3,3-Диметил-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.27) Алкілювання проводили з використанням *типової методики Н* дією діізопропіламіну (2.4 екв), бутиллітію (2.2 екв) та метилйодиду (2.2 екв) з одержанням захищеної проміжної сполуки (64 г, 73% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики І* з одержанням **4.27** у вигляді жовтої твердої речовини (34 г, 97% вихід, 71% вихід за дві стадії), що плавиться за кімнатної температури. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 6.46 (ушир. с, 1H), 2.35 (м, 2H), 2.12 (м, 2H), 1.77 (м, 1H), 1.51 (м, 1H), 1.19 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 174.7, 64.6, 53.7, 30.1, 19.5, 13.6. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}^+$ 140.1070, знайдено 140.1070.

3,3-Біс(метилтію)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-он (4.28). Алкілювання проводили з використанням *типової методики Н* дією діізопропіламіну (2.4 екв), бутиллітію (2.2 екв) та диметилсульфіду (2.2 екв) з одержанням захищеної проміжної сполуки (241 г, 79% вихід). Зняття захисту проводили з використанням *типової методики І* з одержанням **4.28** у вигляді жовтих

кристалів (160 г, 70% вихід, 55% вихід за дві стадії), Т.пл. 81 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 6.63 (ушир. с, 1H), 2.69 (м, 2H), 2.24 (с, 6H), 2.22 (м, 2H), 1.84 (м, 1H), 1.65 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 166.0, 70.1, 67.7, 30.8, 13.75, 13.67. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOS}_2^+$ 204.0512, знайдено 204.0511, для $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}_2^+$ 221.0777, знайдено 221.0777.

Відновлення 3-зіміщених лактамів в аміні

3-Метил-1-азаспіро[3.3]гептан (4.18a). *Типова методика J*: LiAlH_4 (11.9 г, 0.314 моль, 2 екв) вносили кількома порціями в атмосфері аргону до реактору з безводним THF (1 л). Реактор охолоджували до 0 °С та додавали по краплинах триметилсилілхлорид (35 г, 0.322 моль, 2.05 екв) з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 15 °С. Одержану суміш перемішували за цієї температури ще впродовж 2 год. Суміш охолоджували до 0 °С, по краплинах додавали розчин **4.18** (19.67 г, 0.157 моль, 1 екв) у сухому THF (0.1 л), підтримуючи температуру нижче 10 °С. Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 36 год, охолоджували до 10 °С та обережно обробляли додаванням по краплинах 40% водн. розчину NaOH (20 мл) та води (20 мл). Неорганічний залишок відфільтровували, органічну фазу відділяли, висушували над Na_2SO_4 , розчинники видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували перегонкою у вакуумі при 20 Торр (42 °С фракція) з отриманням **4.18a** у вигляді оранжевої рідини (14.1 г, 0.13 моль, 81% вихід). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ : 3.31 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.74 (т, $J = 6.3$ Гц, 1H), 2.37 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.22 (м, 1H), 1.98 (т, $J = 8.2$ Гц, 2H), 1.70 (кв, $J = 9.6$ Гц, 1H), 1.53 (м, 1H), 1.36 (гепт, $J = 9.0$ Гц, 1H), 1.06 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 151 МГц), δ : 68.2, 48.7, 38.6, 37.7, 32.0, 16.3, 13.8. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}^+$ 112.1121, знайдено 112.1121.

3-Етил-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.19a·HCl) одержували з використанням *типової методики J* та перетворювали на гідрохлорид: після відфільтровування неорганічного твердого залишку органічну фазу відділяли та підкисляли 10% HCl у діоксані, розчинники видаляли при зниженому тиску з отриманням **4.19a·HCl** у вигляді жовтої твердої речовини (18.4 г, 89% вихід),

що плавиться за кімнатної температури. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 9.58 (ушир. с, 1H), 3.72 (м, 1H), 3.28 (дкв, $J = 10.0, 6.8$ Гц, 1H), 2.56 (м, 1H), 2.47 (м, 1H), 2.33 (м, 2H), 2.18 (м, 1H), 1.86 (м, 1H), 1.67 (м, 1H), 1.58 (м, 1H), 1.48 (м, 1H), 0.82 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 70.9, 44.9, 42.2, 32.9, 27.0, 22.1, 14.4, 10.8. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}^+$ 126.1278, знайдено 126.1277.

3-(Метоксиметил)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.20a·HCl) одержували з використанням *типової методики J* та перетворювали на гідрохлорид з отриманням **4.20a·HCl** у вигляді бежевої олієподібної сполуки (7.4 г, 69% вихід). ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 9.59 (ушир. с, 2H), 3.74 (т, $J = 9.5$ Гц, 1H), 3.56 (дд, $J = 9.9, 7.4$ Гц, 1H), 3.48 (дд, $J = 9.9, 5.6$ Гц, 1H), 3.39 (дд, $J = 10.1, 6.7$ Гц, 1H), 3.26 (с, 3H), 2.80 (квінт, $J = 7.1$ Гц, 1H), 2.60 (м, 1H), 2.32 (м, 2H), 2.20 (м, 1H), 1.83 (м, 1H), 1.69 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 70.6, 70.2, 58.8, 42.4, 40.4, 33.5, 28.4, 14.8. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}^+$ 142.1227, знайдено 142.1227.

3-Аліл-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.21a·HCl) одержували з використанням *типової методики J* та перетворювали на гідрохлорид з отриманням **4.21a·HCl** у вигляді жовтих кристалів (88 г, 91% вихід), Т.пл. 52-70 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 9.63 (ушир. с, 1H), 9.56 (ушир. с, 1H), 5.75 (м, 1H), 5.08 (д, $J = 17.3$ Гц, 1H), 5.03 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.29 (м, 1H), 2.69 (квінт, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.57 (м, 1H), 2.41-2.32 (м, 3H), 2.28 (м, 1H), 2.20 (м, 1H), 1.85 (м, 1H), 1.67 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 135.4, 117.2, 71.2, 45.1, 39.9, 33.6, 33.3, 27.7, 14.8. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}^+$ 138.1278, знайдено 138.1277.

3-(Проп-2-ін-1-іл)-1-азаспіро[3.3]гептан (4.22a) одержували з використанням *типової методики J* у вигляді жовтої рідини (4.55 г, 41% вихід). ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 3.33 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 2.83 (дд, $J = 6.4, 5.7$ Гц, 1H), 2.76 (т, $J = 2.3$ Гц, 1H), 2.41 (м, 2H), 2.29 (м, 2H), 2.06 (м, 1H), 1.99 (кв, $J = 9.4$ Гц, 1H), 1.71 (кв, $J = 9.5$ Гц, 1H). 1.53 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 ,

151 МГц), δ : 83.6, 71.7, 67.8, 46.5, 42.3, 38.2, 32.3, 26.3, 13.8. **HRMS:** m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_9H_{14}N^+$ 136.1121, знайдено 136.1121.

3-Бензил-1-азаспіро[3.3]гептан (4.23a) одержували з використанням *типової методики J* у вигляді жовтої рідини (5.15 г, 66% вихід). **1H ЯМР** (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 7.25 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.19 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 7.15 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 3.20 (тд, $J = 7.2, 3.2$ Гц, 1H), 2.94-2.85 (м, 2H), 2.73 (т, $J = 11.7$ Гц, 1H), 2.64 (м, 1H), 2.35 (м, 1H), 1.99 (м, 2H), 1.77 (кв, $J = 9.7$ Гц, 1H), 1.51 (м, 1H), 1.28 (м, 1H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 140.8, 128.8, 128.7, 126.2, 68.2, 61.2, 46.9, 44.1, 38.6, 37.0, 32.4, 29.7, 13.8. **HRMS:** m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_{13}H_{18}N^+$ 188.1434, знайдено 188.1432.

3-(2-Метоксиетил)-1-азаспіро[3.3]гептан (4.24a) одержували з використанням *типової методики J* у вигляді безбарвної рідини (12.9 г, 88% вихід). **1H ЯМР** (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 3.27 (м, 3H), 3.20 (с, 3H), 2.85 (т, $J = 6.5$ Гц, 1H), 2.32 (м, 1H), 2.24 (м, 1H), 1.98 (м, 2H), 1.81-1.69 (м, 2H), 1.64 (м, 1H), 1.55 (м, 1H), 1.40 (м, 1H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** (DMSO- d_6 , 151 МГц), δ : 70.8, 68.2, 58.4, 47.1, 38.6, 32.3, 31.1, 13.9. **HRMS:** m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_9H_{18}NO^+$ 156.1383, знайдено 156.1384.

2-(1-Азаспіро[3.3]гептан-3-іл)пропан-2-ол (4.25a) одержували з використанням *типової методики J* у вигляді жовтого порошку (6.37 г, 68% вихід), Т.пл. 118 °С. **1H ЯМР** (CD $_3$ OD, 500 МГц), δ : 3.35 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.29 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.84 (м, 1H), 2.45 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.25-2.12 (м, 2H), 1.96 (м, 1H), 1.85-1.70 (м, 2H), 1.26 (с, 3H), 1.19 (с, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** (CD $_3$ OD, 126 МГц), δ : 69.7, 67.8, 52.6, 41.2, 37.7, 32.5, 25.8, 25.6, 13.5. **HRMS:** m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_9H_{18}NO^+$ 156.1383, знайдено 156.1382.

1-(1-Азаспіро[3.3]гептан-3-іл)циклобутанол (4.26a) одержували з використанням *типової методики J* у вигляді бежевого порошку (6.94 г, 77% вихід), Т.пл. 104 °С. **1H ЯМР** (CD $_3$ OD, 500 МГц), δ : 3.42 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.33 (дд, $J = 7.7, 6.9$ Гц, 1H), 2.69 (дд, $J = 7.9, 7.1$ Гц, 1H), 2.56 (м, 1H), 2.25-2.04 (м, 6H), 1.89 (м, 1H), 1.84 (м, 1H), 1.73 (квінт, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.59 (м, 1H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** (CD $_3$ OD, 126 МГц), δ : 73.8, 67.4, 49.6, 41.0, 37.2, 34.3, 33.1, 32.2,

13.1, 11.4. **HRMS:** m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_{10}H_{18}NO^+$ 168.1383, знайдено 168.1382.

3,3-Диметил-1-азаспіро[3.3]гептан (4.27a) одержували з використанням *типової методики J* у вигляді жовтої рідини (47.3 г, 94% вихід). **1H ЯМР** (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 2.91 (с, 2H), 2.21 (м, 2H), 1.74 (м, 2H), 1.58 (м, 1H), 1.34 (м, 1H), 1.05 (с, 6H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** (DMSO- d_6 , 126 МГц), δ : 70.4, 54.7, 32.4, 23.7, 13.4. **HRMS:** m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_8H_{16}N^+$ 126.1278, знайдено 126.1276.

3,3-Біс(метилтіо)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.28a·HCl) одержували з використанням *типової методики J* та перетворювали на гідрохлорид з отриманням **28a·HCl** у вигляді бежевого порошку (141 г, 90% вихід), Т.пл. 154-170 °С. **1H ЯМР** (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 10.4 (ушир. с, 2H), 3.86 (с, 2H), 2.56 (м, 2H), 2.45 (м, 2H), 2.07 (с, 6H), 1.90 (м, 1H), 1.69 (м, 1H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** (DMSO- d_6 , 126 МГц), δ : 76.6, 61.5, 51.9, 29.1, 13.4, 12.4. **HRMS:** m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_8H_{16}NS_2^+$ 190.0719, знайдено 190.0721.

Методики подальших модифікацій

трет-Бутил-6-форміл-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.29). Розчин оксалілхлориду (35 г, 0.28 моль, 1.3 екв) у CH_2Cl_2 (400 мл) охолоджували до -78 °С та додавали по краплинах розчин DMSO (34 г, 0.44 моль, 2 екв) у CH_2Cl_2 (100 мл), утримуючи температуру не вище -60 °С. Суміш перемішували при -60 °С ще впродовж 15 хв. Додавали по краплинах упродовж 20 хв суміш сполуки Вос-**4.12a** (50 г, 0.22 моль, 1 екв) та триетиламіну (33 г, 0.33 моль, 1.5 екв) у CH_2Cl_2 (100 мл), утримуючи температуру не вище -50 °С. По краплинах упродовж 20 хв додавали другу порцію триетиламіну (35 г, 0.34 моль, 1.5 екв), утримуючи температуру не вище -50 °С. Температуру поступово упродовж 1 год підвищували до -20 °С та перемішували реакційну суміш ще впродовж 1 год при -20 - -15 °С. Додавали воду (3 л), відділяли CH_2Cl_2 , водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (3×0.5 л). Об'єднані органічні фази висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували хроматографією з використанням градієнту МТВЕ/гексан з одержанням **4.29** у вигляді білої олієподібної сполуки (40 г, 0.18 моль, 80% вихід). **1H ЯМР**

(DMSO-d₆, 500 МГц), δ, Вос-ротамери: 9.675 та 9.672 (2×с, 1H, CHO), 3.65 та 3.57 (2×ушир. м, 2H), 3.09 та 3.04 (2×ушир. м, 1H), 2.79 (ушир. т, $J = 9.7$ Гц) та 2.71 (ушир. т, $J = 10.9$ Гц, 2H), 2.37 та 2.32 (2×ушир. м, 2H), 2.10 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.42 та 1.37 (2×ушир. с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 126 МГц), δ, Вос-ротамери: 203.0, 153.8 та 153.5, 78.7 та 78.5, 65.7, 45.2 та 43.5, 37.7 та 37.4, 34.0 та 33.0, 30.3 та 28.1. HRMS: m/z розраховано для [M+Na]⁺ C₁₂H₁₉NNaO₃⁺ 248.1258, знайдено 248.1228.

трет-Бутил-транс-6-(1H-імідазол-2-іл)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат. У метанолі (100 мл) змішували сполуку **4.29** (25 г, 0.11 моль, 1 екв), 40% водн. гліоксаль (20 г, 0.14 моль, 1.25 екв) та карбонат амонію (13 г, 0.14 моль, 1.2 екв). Суміш перемішували при 40 °С впродовж 12 год. Метанол видаляли при зниженому тиску, додавали 50% водн. розчин K₂CO₃ (200 мл). Водну фазу екстрагували МТВЕ (3×200 мл), об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄, розчинники видаляли при зниженому тиску з отриманням цільової сполуки у вигляді бежевого порошку (24 г, 0.091 моль, 83% вихід), Т.пл. 154-168 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц), δ: 8.57 (ушир. с, 1H), 6.95 (с, 2H), 3.80 та 3.61 (2×ушир. м, 1H), 3.74 (м, 2H), 3.10 (м, 2H), 2.59 (дд, $J = 12.8, 6.5$ Гц, 2H), 2.20 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.50 та 1.45 (2×с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (CDCl₃, 151 МГц), δ, Cbz-ротамери: 154.9 та 154.5, 151.5 та 151.4, 121.5 (ушир.), 79.7 та 79.2, 66.8, 45.6 та 43.9, 40.1 та 39.5, 31.2 та 30.8, 28.60 та 28.57, 26.2 та 25.7. HRMS: m/z розраховано для [M+H]⁺ C₁₄H₂₂N₃O₂⁺ 264.1707, знайдено 264.1705.

транс-6-(1H-Імідазол-3-ій-2-іл)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.30·2HCl). До розчину трет-бутил-6-(1H-імідазол-2-іл)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату (24 г, 0.091 моль, 1 екв) у метанолі (100 мл) додавали 30% водн. HCl (30 г, 0.25 моль, 2.7 екв). Суміш перемішували при 35-40 °С упродовж 12 год. Розчин концентрували та висушували у вакуумі. Залишок перекристалізовували з суміші THF/пропан-2-ол з отриманням сполуки **4.30·2HCl** у вигляді бежевого порошку (16 г, 0.080 моль, 88% вихід), Т.пл. 144-179 °С. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц), δ: 14.81 (ушир. с, 2H), 9.91 (с, 2H), 7.54

(д, $J = 0.7$ Гц, 2H), 3.93 (квінт, $J = 8.8$ Гц, 1H), 3.71 (м, 2H), 3.22 (м, 2H), 2.88 (м, 2H), 2.45 (т, $J = 8.2$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 126 МГц), δ : 147.9, 118.7, 66.8, 37.5, 30.3, 24.2. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3^+$ 164.1183, знайдено 164.1183.

трет-Бутил-6-((гідроксиіміно)метил)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат. При 0°C змішували холодні розчини гідрохлориду гідроксиламіну (22 г, 0.32 моль, 1.8 екв) у воді (60 мл) та NaOH (11 г, 0.28 моль, 1.6 екв) у воді (40 мл) (рН одержаного розчину 8-9). По краплинах упродовж 20-30 хв додавали розчин сполуки **4.29** (40 г, 0.18 моль, 1 екв) у THF (100 мл), утримуючи температуру $\leq 35^\circ\text{C}$. Додавали етанол (80 мл) та перемішували суміш впродовж 16 год при $30-35^\circ\text{C}$. Органічні розчинники видаляли при зниженому тиску (при $50-60^\circ\text{C}$), додавали воду (200 мл) та екстрагували водну фазу МТВЕ (4×0.5 л). Органічну фазу концентрували у вакуумі, фільтрували розчин крізь шар силікагелю з використанням МТВЕ як елюента. Цільовий продукт одержували у вигляді жовтої олієподібної сполуки (33 г, 0.14 моль, 77% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 7.86 (ушир., 1H), 7.50 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H), 3.74 (м, 2H), 3.21-2.89 (м, 3H), 2.25-2.10 (м, 4H), 1.49 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 154.4, 79.8, 66.6, 43.9, 39.2, 38.0, 37.0, 31.5, 28.6, 26.9. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 241.1547, знайдено 241.1547, для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$ 263.1367, знайдено 263.1367.

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)-1-азаспіро[3.3]гептан-6-іл)метанаміній хлорид (4.31·HCl). До розчину трет-бутил-6-((гідроксиіміно)метил)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату (33 г, 0.14 моль) у 5% метанольному розчині аміаку (1.5 л) додавали свіжоприготований нікель Ренея (з 30 г сплаву Ni-Al). Суміш гідрували воднем при 40 бар та $30-40^\circ\text{C}$ впродовж 24 год. Суміш відфільтровували через силікагель з використанням метанолу як елюента (4×200 мл). Метанол видаляли при зниженому тиску, олієподібна сполука (25 г, 0.11 моль) розчиняли МТВЕ (60 мл), розчин охолоджували до -10°C . Додавали по краплинах 15% розчин HCl в етері (23 г, 0.85 екв). Відфільтровували осад, тверду речовину промивали холодним діетиловим етером. Одержували продукт

4.31·HCl у вигляді білої твердої речовини (20 г, 0.076 моль, 54% вихід), Т.пл. 166-186 °С. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, Вос-ротамери: 8.12 (ушир. с) та 7.46 (ушир. с, 3H), 3.66 (ушир. м) та 3.58 (ушир. м, 2H), 2.78 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 2.67 (м, 2H), 2.42 (ушир. м, 1H), 2.18 (м, 2H), 2.02 (м, 2H), 1.40 (с) та 1.36 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 126 МГц), δ, Вос-ротамери: 153.9 та 153.4, 78.5 та 78.3, 65.8, 45.4, 43.7 та 43.5, 37.0 та 36.1, 31.0 та 30.8, 28.2, 24.9 та 24.4. **HRMS:** m/z розраховано для [M+H]⁺ C₁₂H₂₃N₂O₂⁺ 227.1755, знайдено 227.1753.

1-(трет-Бутоксикарбоніл)-1-азаспіро[3.3]гептан-6-карбонова кислота (4.32). *Типова методика К:* Перійодат натрію (328 г, 1.53 моль, 2 екв) суспендували в суміші води (2 л), AcOEt (1.5 л) та CH₃CN (0.5 л) та додавали моногідрат трихлориду рутенію (4.3 г, 0.021 моль, 0.025 екв). Одержану оранжеву суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 30 хв, далі охолоджували до 0 °С. По краплинах додавали розчин сполуки Вос-**4.12a** (174 г, 0.77 моль, 1 екв) в CH₃CN (200 мл) зі швидкістю, що дозволяє утримувати температуру нижче 15 °С. Суспензія змінює колір на темно-коричневий і стає більш густою, що вимагає інтенсивнішого перемішування. Після 2 год реакційну суміш відфільтровували та фільтрат відділяли, промивали водою (2 л), висушували над Na₂SO₄, розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші AcOEt/CH₃CN 1:1 (350 мл) з отриманням **4.32** у вигляді сірого порошку (140 г, 0.58 моль, 76% вихід), Т.пл. 102-139 °С. ¹H ЯМР (CD₃OD, 500 МГц), δ, два діастереомери, Вос-ротамери: 3.72 (ушир. м, 2H), 3.14-2.90 (ушир. м, 3H), 2.45-2.27 (ушир. м, 4H), 1.51, 1.47 та 1.44 (3×с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (CD₃OD, 151 МГц), δ, мажор. ротамер: 177.3, 154.7, 79.5, 66.3, 42.9, 36.5, 30.4, 29.9, 26.9. **HRMS:** m/z розраховано для [M+Na]⁺ C₁₂H₁₉NNaO₄⁺ 264.1207, знайдено 264.1206.

трет-Бутил-6-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат. Сполуку **4.32** (27.86 г, 0.115 моль, 1 екв) та триетиламін (20.89 г, 0.162 моль, 1.4 екв) розчиняли у сухому толуені (1.5 л), розчин нагрівали до 80 °С. Додавали по краплинах дифенілфосфоразидат (41.31 г, 0.150 моль, 1.3 екв) (*виділення газу*). Після припинення виділення газу додавали бензиловий

спирт (14.98 г, 0.139 моль, 1.2 екв) та продовжували нагрівання впродовж 16 год. Після охолодження суміш промивали насич. водн. розчином NaHCO_3 (1 л) та водою (1.5 л), висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували хроматографією з використанням градієнту МТВЕ/гексан (від 15 до 50%) як елюента з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої олієподібної сполуки (20.4 г, 0.0589 моль, 51% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 7.34 (м, 5H), 5.08 (с, 2H), 4.91 (ушир. с, 1H), 4.29 (ушир. м, 1H), 3.74 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.05 (ушир. м, 2H), 2.20 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.13 (ушир. м, 2H), 1.49 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 155.0, 154.2, 135.9, 128.0, 127.6, 79.4, 72.3, 66.1, 64.5, 43.5, 42.4, 40.7, 40.1, 30.6, 28.1, 24.9. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4^+$ 364.2231, знайдено 364.2230.

***трет*-Бутил-транс-6-аміно-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат**

(4.33). До розчину *трет*-бутил-6-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату (324 г, 0.93 моль) у сухому метанолі (2.5 л) додавали 10%-й паладій на вугіллі (32 г). Суміш гідрували воднем при 1.4 атм за кімнатної температури впродовж 48 год. Моніторинг реакції здійснювали за методом ^1H ЯМР. Після завершення реакції реакційну суміш відфільтровували, розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням продукту **4.33** у вигляді зеленої олієподібна сполуки (131 г, 0.62 моль, 66% вихід). ^1H ЯМР (CD_3OD , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 3.73, 3.70 та 3.61 (3×ушир. м, 3H), 2.92 (ушир. м, 2H), 2.25 (ушир. м, 2H), 2.02 (ушир. м, 2H), 1.49 та 1.43 (2×с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CD_3OD , 126 МГц), δ : 153.3, 77.9, 63.3, 43.3, 42.1, 41.6, 41.1, 38.9, 28.7, 25.4. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 213.1598, знайдено 213.1596.

6-Карбамоіл-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій 2,2,2-трифлуорацетат

(4.34·CF₃CO₂H). Сполуку **4.32** (54.2 г, 0.225 моль, 1 екв) розчиняли у сухому THF (1.2 л) та порціями додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (43.7 г, 0.270 моль, 1.2 екв). Після припинення виділення газу (близько 2 год) розчин охолоджували до -10 °C та впродовж 30 хв продували амоніак. Одержану суспензію

перемішували за кімнатної температури 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок розподіляли між МТВЕ (2 л) та водою (1 л). Органічну фазу відділяли, промивали 20% водн. розчином NaHSO_4 (1 л) та водою (2×1 л), висушували над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням проміжної *N*-Вос похідної у вигляді безбарвної олієподібної сполуки (51 г, 0.212 моль, 94% вихід). До розчину *N*-Вос похідної (47.26 г, 0.197 моль, 1 екв) в CH_2Cl_2 (0.7 л) додавали трифлуороцтову кислоту (89.7 г, 0.787 моль, 4 екв) і одержаний розчин перемішували за кімнатної температури впродовж 16 год. Випарювали досуха при зниженому тиску з отриманням **4.34**· $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ у вигляді коричневої олієподібної сполуки (50 г, 0.197 моль, 100% вихід). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , два діастереомери 85:15: 8.98 (ушир. с, 2H), 7.36 (с, мінор.) та 7.32 (с, мажор., 1H), 6.92 (с, мінор.) та 6.85 (с, мажор., 1H), 3.70 (м, 2H), 2.94 (м, 1H), 2.75 (т, $J = 8.3$ Гц, мінор.) та 2.68 (дд, $J = 13.3$, 9.5 Гц, мажор., 2H), 2.43 (т, $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.36 (дд, $J = 13.5$, 6.6 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 126 МГц), δ , два діастереомери: 174.7 (с, мажор.) та 174.5 (с, мінор.), 158.3 (кв, $J = 36$ Гц), 115.7 (кв, $J = 292$ Гц), 66.9 (с, мажор.) та 64.2 (с, мінор.), 36.2 (с, мінор.) та 35.6 (с, мажор.), 31.6 (мажор.), 31.2 (мажор.), 30.9 (мінор.), 30.7 (мінор.). HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}^+$ 141.1023, знайдено 141.1021.

транс-6-Карбамойл-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ий хлорид (4.34·HCl). До розчину сполуки **4.34**· $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (2.04 г, 0.008 моль) у THF (20 мл) додавали 10% HCl у діоксані (10 мл). Випарювали досуха при зниженому тиску, залишок розчиняли у суміші CH_3CN /пропан-2-ол 1:1. Розчин повільно охолоджували до 4 °С, що приводило до утворення осаду. Кристалічний порошок відфільтровували, промивали холодною сумішшю CH_3CN /пропан-2-ол та висушували у вакуумі з отриманням **4.34**·HCl у вигляді сірого кристалічного порошку (0.6 г, 0.0034 моль, 42% вихід), Т.пл. 223-243 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ : 9.51 (ушир. с, 2H), 7.36 (с, 1H), 6.83 (с, 1H), 3.66 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H), 2.95 (тт, $J = 9.1$, 7.1 Гц, 1H), 2.79 (дд, $J = 13.6$, 9.3 Гц, 2H), 2.40 (т, $J = 8.2$ Гц, 2H), 2.33 (дд, $J = 13.8$, 6.8 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 126 МГц), δ : 174.7,

66.8, 35.4, 31.7, 31.1. **HRMS**: m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_7H_{13}N_2O^+$ 141.1023, знайдено 141.1022.

трет-Бутил-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат. Розчин сполуки **4.1** (10 г, 75 ммоль, 1 екв) та триетиламіну (11.4 г, 113 ммоль, 1.5 екв) у метанолі (200 мл) охолоджували до 0 °С. По краплинах додавали ди-трет-бутил дикарбонат (19.6 г, 90 ммоль, 1.2 екв) і перемішували суміш за кімнатної температури впродовж 16 год, далі концентрували у вакуумі (10 Торр) та залишок розчиняли у МТВЕ (250 мл). Розчин послідовно промивали 5% лимонною кислотою та насич. водн. розчином NaCl, висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням цільової сполуки у вигляді жовтої рідини (14 г, 71 ммоль, 95% вихід). **1H ЯМР** ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 3.73 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.84 та 2.65 (2×ушир. м, 2H), 2.20 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 1.99 (ушир. м, 2H), 1.72 (ушир. м, 1H), 1.59 (м, 1H), 1.46 (ушир. с, 9H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** ($CDCl_3$, 151 МГц), δ , Вос-ротамери: 155.3, 79.1, 68.2, 45.2 та 43.6, 34.6 та 33.8, 31.1, 28.6, 12.6. **HRMS**: m/z розраховано для $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{19}NNaO_2^+$ 220.1308, знайдено 220.1307.

1-(трет-Бутоксикарбоніл)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-карбонова кислота (4.35). Розчин свіжоперегнаного тетраметилендіаміну (10 г, 86 ммоль, 1.2 екв) у сухому діетиловому етері (300 мл) охолоджували до -60 °С та додавали розчин втор-бутиллітію (1.4 М у циклогексані, 60 мл, 84 ммоль, 1.2 екв). Після 30 хв суміш охолоджували до -80 °С та додавали по краплинах розчин трет-бутил-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату (14 г, 71 ммоль, 1 екв) у діетиловому етері (100 мл). Суміш перемішували при -80 °С впродовж 1 год та при -60 °С впродовж ще 2 год. Суміш знову охолоджували до -80 °С та переносили канулюванням до суспензії надлишку сухого льоду у діетиловому етері. Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 16 год, концентрували у вакуумі, далі додавали KOH (10 г, 179 ммоль, 2.5 екв) у воді (200 мл). Водну фазу промивали МТВЕ (200 мл), далі підкисляли $NaHSO_4$ кислого рН. Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 , органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищували хроматографією з

використанням як елюенту суміші хлороформ/метанол 10:1 ($R_f = 0.6$) з отриманням цільового продукту у вигляді білого порошку (3.8 г, 16 ммоль, 22% вихід), Т.пл. 89 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 12.60 (с, 1H), 4.28 (м, 1H), 2.77 (м) та 2.57 (м, 3H), 2.09 (дд, $J = 11.1, 4.9$ Гц, 1H), 1.99 (м, 2H), 1.64 (м, 1H), 1.55 (м, 1H), 1.41 (с) та 1.32 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 126 МГц), δ , Вос-ротамери: 172.6 та 172.5, 153.6 та 152.8, 78.9 та 78.5, 66.4 та 66.3, 56.9 та 55.1, 34.8 та 34.7, 34.3 та 33.6, 33.0, 28.1 та 28.0, 12.2 та 12.1. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4^+$ 264.1207, знайдено 264.1204.

1-(трет-Бутоксикарбоніл)-5,5-диметил-1-азаспіро[3.3]гептан-6-карбонова кислота (4.36) одержували з Вос-4.13а з використанням типової методики **K** у вигляді жовтих кристалів (31.5 г, 68% вихід), плавиться за кімнатної температури. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , два діастереомери 76:24: 10.9 (ушир., 1H), 3.75 (м, 1H), 3.65 (кв, $J = 7.4$ Гц, мінор.) та 3.60 (кв, $J = 7.5$ Гц, мажор., 1H), 3.33 (т, $J = 11.2$ Гц, мінор.) та 2.62 (ушир. м, мажор., 1H), 2.54 (т, $J = 9.3$ Гц, мінор.) та 2.42 (дд, $J = 12.4, 9.9$ Гц, мажор., 1H), 2.23 (м, мажор.) та 2.05 (м, мінор., 1H), 2.01 (дд, $J = 12.1, 8.6$ Гц, мінор.) та 1.88 (м, мажор., 1H), 1.48 (с, мажор.) та 1.46 (с, мінор., 9H), 1.25 (с, мажор.) та 1.223 (с, мінор., 3H), 1.215 (с, мінор.) та 1.04 (с, мажор., 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ , мажор. діастереомер: 178.4, 154.6, 79.6, 73.1, 71.1, 45.9, 43.7, 30.2, 28.0, 25.4, 23.2, 20.2. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4^+$ 292.1520, знайдено 292.1512.

1-(трет-Бутоксикарбоніл)-6-метил-1-азаспіро[3.3]гептан-6-карбонова кислота (4.37) одержували з Вос-4.14а з використанням типової методики **K** у вигляді сірого порошку (81 г, 80% вихід), Т.пл. 109-121 °С. ^1H ЯМР (CD_3OD , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 3.75 (т, $J = 6.3$ Гц) та 3.70 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.17 (д, $J = 11.2$ Гц, 1H), 2.76 (д, $J = 10.0$ Гц), 2.67 (д, $J = 11.5$ Гц), 2.59 (д, $J = 11.9$ Гц) та 2.56 (м, 2H), 2.40 (т, $J = 7.4$ Гц) та 2.34 (ушир. т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.05 (д, $J = 11.7$ Гц, 1H), 1.51 та 1.45 (2×с, 9H), 1.38 та 1.37 (2×с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CD_3OD , 126 МГц), δ , Вос-ротамери: 178.7, 154.9, 79.55 та 79.46, 63.1 та 62.9, 43.7 та 43.4,

43.0 та 42.6, 35.7 та 34.7, 31.1 та 31.0, 27.1 та 26.9, 23.7 та 22.8. **HRMS**: m/z розраховано для $[M-H]^-$ $C_{13}H_{20}NO_4^-$ 254.1397, знайдено 254.1378.

трет-Бутил-3-аліл-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат. Сполуку **4.21a** (78 г, 0.57 моль, 1 екв) розчиняли у CH_2Cl_2 (1 л) та додавали по краплинах за кімнатної температури розчин ди-трет-бутил дикарбонату (125 г, 0.57 моль, 1 екв) у CH_2Cl_2 (200 мл). Розчин перемішували впродовж 16 год, розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням цільової сполуки у вигляді жовтої рідини (136 г, 0.57 моль, 100% вихід). **1H ЯМР** ($CDCl_3$, 500 МГц), δ : 5.76 (м, 1H), 5.05 (м, 2H), 3.82 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.29 (дд, $J = 8.3, 5.1$ Гц, 1H), 2.79 (кв, $J = 10.1$ Гц, 1H), 2.51 (кв, $J = 10.2$ Гц, 1H), 2.39 (м, 2H), 2.19 (м, 2H), 1.99 (м, 1H), 1.78 (квт, $J = 10.4, 3.3$ Гц, 1H), 1.52 (м, 1H), 1.47 (с, 9H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** ($CDCl_3$, 126 МГц), δ : 134.9, 115.6, 78.6, 69.9, 49.5 (ушир.), 38.6, 34.8, 34.3 (ушир.), 28.1, 27.4 (ушир.), 13.0. **HRMS**: m/z розраховано для $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{23}NNaO_2^+$ 260.1621, знайдено 260.1620.

2-(1-(трет-Бутоксикарбоніл)-1-азаспіро[3.3]гептан-3-іл)оцтова кислота (4.38). Натрій перйодат (482 г, 2.25 моль, 4 екв) суспендували у суміші води (2 л), $AcOEt$ (1.5 л) та CH_3CN (0.5 л) та додавали рутеній трихлорид моногідрат (3.18 г, 0.015 моль, 0.025 екв). Одержану оранжеву суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 30 хв, далі охолоджували до $0^\circ C$. Додавали по краплинах розчин трет-бутил-3-аліл-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (134 г, 0.56 моль, 1 екв) у CH_3CN (200 мл) зі швидкістю, що дозволяє утримувати температуру нижче $15^\circ C$. Суспензія змінювала колір на темно-коричневий та ставала густішою, що втмагало інтенсивнішого перемішування. Після 2 год реакційну суміш фільтрували та відділяли фільтрат. Промивали його водою (3 л), висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією з використанням градієнту від 5 до 30% МТВЕ/гексан з отриманням **4.38** у вигляді коричневої олієподібної сполуки (101 г, 0.40 моль, 70% вихід). **1H ЯМР** (CD_3OD , 500 МГц), δ : 3.88 (ушир. м, 1H), 3.32 (ушир. м, 1H), 2.76 (м, 2H), 2.65 (дд, $J = 16.7, 7.5$ Гц, 1H), 2.56 (дд, $J = 16.7, 8.1$ Гц, 1H), 2.50 (ушир. м, 1H), 2.16 (ушир., 2H), 1.78 (м,

1H), 1.61 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CD_3OD , 126 МГц), δ : 173.6, 155.2, 79.2, 70.1, 48.8, 35.7, 34.5, 33.8, 27.3, 26.9, 12.2. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4^+$ 278.1363, знайдено 278.1360.

***трет*-Бутил-3,3-біс(метилтіо)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат.**

Сполуку **4.28a**·HCl (156 г, 0.691 моль, 1 екв) та триетиламін (83.9 мл, 0.829 моль, 1.2 екв) розчиняли у сухому метанолі (1.5 л) та додавали по краплинах за кімнатної температури розчин ди-*трет*-бутил дикарбонату (158.3 г, 0.725 моль, 1.05 екв) у сухому метанолі (100 мл). Розчин перемішували впродовж 16 год, далі розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок розподіляли між МТВЕ (2 л) та водою (1 л). Органічну фазу відділяли, промивали 20% водн. розчином NaHSO_4 (1 л) та водою (2×1 л), висушували над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням цільової сполуки у вигляді безбарвної олієподібної речовини (196 г, 0.677 моль, 98% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 3.80 (s, 2H), 2.73 (ушир. m, 1H), 2.54 (ушир. m, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.98 та 1.89 (2×ушир. m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.50 та 1.43 (2×s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ , Вос-ротамери: 153.9, 79.6, 60.0, 57.8, 30.0, 29.2, 28.0, 12.7. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NNaO}_2\text{S}_2^+$ 312.1063, знайдено 312.1040.

***трет*-Бутил-3-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.39).** *N*-хлоросукцинімід (364 г, 2.726 моль, 4 екв) суспендували у суміш вода (1.5 л) / CH_3CN (2.5 л). Додавали однією порцією при інтенсивному перемішуванні аргентум нітрат (347.36 г, 2.045 моль, 3 екв). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та додавали по краплинах впродовж 10 хв. розчин *трет*-бутил-3,3-біс(метилтіо)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату (197.3 г, 0.682 моль, 1 екв) у CH_3CN (300 мл) утримуючи температуру нижче 20 °C. Суспензію перемішували впродовж 30 хв, додавали NaHCO_3 (350 g) та Na_2SO_3 (150 g). Після припинення виділення газу додавали МТВЕ (4 л) та воду (1 л). Твердий залишок відфільтровували та відділяли органічну фазу, промивали її водою (2×2.5 л), висушували над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у тетрахлорометані (1.5 л), розчин відфільтровували через шар

сілікагелю (0.5 л). Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням **4.39** у вигляді жовтої рідини (98 г, 0.464 моль, 68% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 4.51 (с, 2H), 2.75 (ушир. с, 2H), 2.36 (м, 2H), 1.80 (м, 2H), 1.51 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 202.7, 153.7, 84.7, 80.0, 66.0, 29.6, 28.0, 13.0. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NNaO}_3^+$ 234.1101, знайдено 234.1101.

***трет*-Бутил-3-гідрокси-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.40).**

Розчин сполуки **4.39** (29.7 г, 0.141 моль, 1 екв) у THF (1 л) охолоджували до 0 °С, порціями додавали NaBH_4 (5.32 г, 0.141 моль, 1 екв) та одержану суспензію перемішували за кімнатної температури впродовж 16 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, до сухого залишку додавали воду (0.5 л), суміш екстрагували МТВЕ (1 л). Органічну фазу промивали водою (0.5 л), висушували над Na_2SO_4 та концентрували у вакуумі з отриманням **4.40** у вигляді білого порошку (27 г, 0.127 моль, 90% вихід), Т.пл. 75 °С. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 4.28 (дд, $J = 6.6, 4.4$ Гц, 1H), 3.99 (дд, $J = 9.3, 6.8$ Гц, 1H), 3.49 (дд, $J = 9.3, 4.3$ Гц, 1H), 2.73 (ушир., 2H), 2.42 (ушир., 2H), 2.00 (м, 1H), 1.79 (м, 1H), 1.58 (дквінт, $J = 10.8, 9.2$ Гц, 1H), 1.46 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 154.9, 79.1, 72.3, 69.4, 53.9, 32.6, 28.0, 25.7, 12.9. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3^+$ 236.1258, знайдено 236.1256.

***трет*-Бутил-3-аміно-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.41).**

Стадія 1: сполуку **4.39** (93.4 г, 0.442 моль, 1 екв) змішували з гідрохлоридом гідроксиламіну (92.1 г, 1.326 моль, 3 екв) та натрій ацетатом (145.0 г, 1.768 моль, 4 екв) в етанолі (1.5 л). Реакційну суміш перемішували при 60 °С впродовж 16 год. Після охолодження до кімнатної температури рочинник видаляли при зниженому тиску та залишок розподіляли між МТВЕ (2 л) та водою (1 л). Органічну фазу відділяли, промивали водою (2×1 л), висушували над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням проміжного оксиму (93.6 г, 0.414 моль, 94% вихід). Стадія 2: оксим (102 г, 0.451 моль, 1 екв) змішували в нікелем Ренея (14 г) у насиченому метанольному розчині аміаку (1.6 л). Суміш гідрували у сталевому автоклаві при 50 °С та

тиску водню 70 атм упродовж 72 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, каталізатор відфільтровували крізь шар силікагелю (0.3 л), розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищували хроматографією з використанням градієнту від 0 до 10% метанолу у хлороформі з отриманням **4.41** у вигляді білого кристалічного порошку (68 г, 0.320 моль, 71% вихід), Т.пл. 53 °С. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 500 МГц), δ, Вос-ротамери: 3.74 (ушир. м, 1H), 3.35 (дд, *J* = 7.4, 5.9 Гц, 1H), 3.17 та 3.11 (2×ушир. м, 1H), 2.63 та 2.54 (2×ушир. м, 1H), 2.31 та 2.19 (2×ушир. м, 2H), 1.96 (с) та 1.89 (ушир. м, 3H), 1.61 (квт, *J* = 10.0, 3.0 Гц, 1H), 1.48 (гепт, *J* = 9.6 Гц, 1H), 1.40 (ушир. с, 9H). **¹³C{¹H} ЯМР** (DMSO-d₆, 151 МГц), δ, Вос-ротамери: 154.9 та 154.2, 78.6, 72.5, 55.9, 54.3, 52.6, 34.2, 33.3, 28.7, 26.6, 25.4, 13.2. **HRMS**: *m/z* розраховано для [M+H]⁺ C₁₁H₂₁N₂O₂⁺ 213.1598, знайдено 213.1597.

трет-Бутил-2-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.42). Розчин сполуки **4.1** (42.09 г, 0.377 моль, 1 екв), триетиламіну (46 г, 0.454 моль, 1.2 екв) та 4-диметиламінопіридину (46.26 г, 0.379 моль, 1 екв) у CH₂Cl₂ (1 л) охолоджували до 0 °С. Додавали по краплинах розчин ди-трет-бутил дикарбонату (90.91 г, 0.417 моль, 1.1 екв) у CH₂Cl₂ (50 мл). Розчин перемішували впродовж 16 год за кімнатної температури, далі промивали 20% водн. NaHSO₄ (0.7 л) та водою (2×1 л). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄. Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням **4.42** у вигляді бежевої олієподібної сполуки (67 г, 0.317 моль, 84% вихід). **¹H ЯМР** (CDCl₃, 500 МГц), δ: 3.01 (с, 2H), 2.89 (квд, *J* = 9.8, 2.8 Гц, 2H), 2.15 (м, 2H), 1.89 (м, 1H), 1.75 (м, 1H), 1.55 (с, 9H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CDCl₃, 126 МГц), δ: 164.0, 147.3, 82.5, 58.7, 49.6, 33.6, 30.8, 27.6, 12.4. **HRMS**: *m/z* розраховано для [M+Na]⁺ C₁₁H₁₇NNaO₃⁺ 234.1101, знайдено 234.1100.

трет-Бутил-(1-(3-(диметил(оксо)-λ6-сульфаниліден)-2-оксопропіл)-циклобутил)карбамат. Триметилсульфоксоній йодид (175.83 г, 0.80 моль, 2.5 екв) суспендували у сухому THF (2.5 л) за кімнатної температури в атмосфері аргону. До одержаної суспенції при інтенсивному перемішуванні додавали *t*-BuOK (89.66 г, 0.8 моль, 2.5 екв), одержану суміш кип'ятили

впродовж 2 год, далі охолоджували до 0 °С і додавали по краплинах впродовж 30 хв розчин сполуки **4.42** (67.52 г, 0.32 моль, 1 екв) у THF (200 мл). Суміш залишали набувати кімнатної температури та перемішували впродовж 16 год. Твердий залишок відфільтровували, розчинник видаляли при зниженому тиску та сухий залишок розчиняли у хлороформі (2 л). Розчин промивали водою (2×1 л), висушували над Na₂SO₄ концентрували у вакуумі з отриманням цільової сполуки у вигляді білого кристалічного порошку (91 г, 0.300 моль, 94% вихід). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц), δ: 6.89 (ушир. с, 1H), 4.74 (с, 1H), 3.41 (с, 6H), 2.40-2.31 (м, 4H), 1.95 (м, 2H), 1.65 (м, 2H), 1.36 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 126 МГц), δ: 186.6, 154.0, 77.3, 75.0, 54.9, 46.9, 40.3, 31.6, 28.2, 13.5. HRMS: m/z розраховано для [M+H]⁺ C₁₄H₂₆NO₄S⁺ 304.1578, знайдено 304.1573.

трет-Бутил-7-оксо-5-азаспіро[3.4]октан-5-карбоксилат (4.43). До розчину проміжної сполуки (91.58 г, 0.302 моль, 1 екв) у 1,2-дихлороетані (2 л) додавали циклооктадієн іридій димер хлорид (2.009 г, 0.003 моль, 1 моль%), розчин кип'ятили впродовж 16 год. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували хроматографією з використанням градієнту від 0 до 10% МТВЕ у гексані з отриманням **4.43** у вигляді жовтої рідини (34 г, 0.151 моль, 50% вихід). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц), δ: 3.69 (с, 2H), 3.03 (ушир., 2H), 2.90 (с, 2H), 1.93 (ушир. м, 2H), 1.68 (м, 1H), 1.60 (м, 1H), 1.44 (с, 9H). ¹³C{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 126 МГц), δ: 209.4, 153.5, 79.1, 61.0, 54.8, 51.5, 33.9, 28.0, 12.2. HRMS: m/z розраховано для [M+Na]⁺ C₁₂H₁₉NNaO₃⁺ 248.1258, знайдено 248.1260.

трет-Бутил-2-(2-метокси-2-оксоетиліден)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.44). Суміш сполуки **4.42** (40 г, 0.19 моль, 1 екв) та метил-2-(трифенілфосфораніліден)ацетату (82.3 г, 0.25 моль, 1.3 екв) у толуені кип'ятили впродовж 48 год. Суміш концентрували у вакуумі, до залишку додавали суміш МТВЕ/гексан 1:2 та відфільтровували через шар силікагелю (1 л). Розчинник видаляли у вакуумі, продукт одержували у вигляді білого порошку (32.4 г, 0.12 моль, 64% вихід), Т.пл. 80 °С. ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц),

δ , Вос-ротамери: 5.85 та 5.51 (2 \times ушир., 1H), 3.65 (с, 3H), 3.16 (с, 2H), 2.82 (ушир., 2H), 2.11 (т, $J = 9.2$ Гц, 2H), 1.83 (м, 1H), 1.71 (м, 1H), 1.53 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 168.8, 157.3, 150.5, 93.1, 50.7, 42.5, 32.2 (ушир.), 28.3, 12.6. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ 268.1544, знайдено 268.1543.

трет-Бутил-2-(2-метокси-2-оксоетил)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат. Суміш сполуки **4.44** (5.0 г, 19 ммоль) та 20% паладій(II) гідроксиду на вугіллі (1 г) у метанолі (100 мл) гідрували при тиску водню 100 атм за кімнатної температури впродовж 24 год. Суміш відфільтровували, розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням цільової сполуки у вигляді безбарвної рідини (5.0 г, 19 ммоль, кількісний вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ : 4.34 (м, 1H), 3.66 (с, 3H), 3.00 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H), 2.82 (ушир., 1H), 2.68 (ушир., 1H), 2.52 (дд, $J = 15.6, 9.1$ Гц, 1H), 2.47 (дд, $J = 11.3, 8.0$ Гц, 1H), 2.03 (дд, $J = 11.4, 5.6$ Гц, 1H), 1.97 (м, 2H), 1.73 (м, 1H), 1.60 (м, 1H), 1.46 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 170.8, 78.9, 65.4, 52.8 (ушир.), 51.0, 39.3 (ушир.), 37.4, 34.6 (ушир.), 32.7 (ушир.), 28.1, 12.2. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ 270.1700, знайдено 270.1678, для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4^+$ 292.1520, знайдено 292.1500.

2-(1-(трет-Бутоксикарбоніл)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)оцтова кислота (4.45). Суміш літій гідроксиду (0.49 г, 20 ммоль, 1.1 екв) та трет-бутил-2-(2-метокси-2-оксоетил)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату (5.0 г, 19 ммоль, 1 екв) у системі вода/метанол 9:1 перемішували за кімнатної температури впродовж 24 год. Метанол видаляли при зниженому тиску, водний розчин підкисляли 5% HCl . Водну фазу екстрагували МТВЕ, органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням сполуки **4.45** у вигляді безбарвної олієподібної сполуки, яка при стоянні перетворюється на білу тверду речовину (4.7 г, 18 ммоль, 99% вихід), Т.пл. 120 $^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 12.21 (ушир. с, 1H), 4.16 (ушир. м, 1H), 2.79 (ушир. м) та 2.72 (ушир. м, 2H), 2.64-2.33 (ушир. м, 3H), 2.42 (дд, $J = 11.2, 8.0$ Гц, 1H), 2.39 (ушир. м, 1H), 2.00 (дд, $J = 11.2, 5.6$ Гц,

1H), 1.96 (ушир. м, 1H), 1.61 (квт, $J = 10.3, 2.7$ Гц, 1H), 1.54 (кв, $J = 9.4$ Гц, 1H), 1.38 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CD_3OD , 126 МГц), δ , Вос-ротамери: 172.4, 154.7 (ушир.), 79.2, 65.5 (ушир.), 53.7 (ушир.), 52.4 (ушир.), 39.3 (ушир.), 38.4 (ушир.), 37.0, 34.2 (ушир.), 32.9 (ушир.), 31.5 (ушир.), 26.9, 11.5. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4^+$ 278.1363, знайдено 278.1360.

трет-Бутил-6-(флуорометил)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат

(4.46). До розчину сполуки Вос-**4.12a** (50 г, 0.22 моль, 1 екв) та триетиламіну (30 г, 0.30 моль, 1.3 екв) в CH_2Cl_2 (0.5 л) додавали по краплинах метансульфонілхлорид (29 г, 0.25 моль, 1.15 екв) при 0 °С. Розчин залишали набувати кімнатної температури та перемішували ще впродовж 2 год. Додавали воду (2 л), органічну фазу відділяли, водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (2×0.5 л). Об'єднані органічні фракції висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску, отримували проміжну *O*-мезильну похідну у вигляді жовтої олієподібної сполуки (60 г, 0.20 моль). Сполуку розчиняли в DMSO (0.4 л), додавали цезій флуорид (60 г, 0.39 моль, 2 екв), суміш перемішували при 80 °С впродовж 48 год. Додавали воду (4 л) та екстрагували водну фазу МТВЕ (3×1 л). Об'єднані органічні фази висушували над Na_2SO_4 концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищували хроматографією з використанням як елюента градієнт МТВЕ/гексан з отриманням сполуки **4.46** у вигляді жовтої олієподібної сполуки (25 г, 0.11 моль, 50% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 4.35 (дд, $J = 48, 5.8$ Гц, 2H), 3.76 (т, $J = 7.3$ Гц, мінор.) та 3.73 (т, $J = 7.3$ Гц, мажор., 2H), 2.89 (дд, $J = 12.5, 10.4$ Гц, 2H), 2.57 (тд, $J = 9.5, 3.2$ Гц, 1H), 2.26 (т, $J = 7.3$ Гц, мінор.) та 2.19 (т, $J = 7.3$ Гц, мажор., 2H), 2.12 (ддд, $J = 9.3, 7.7, 3.0$ Гц, мінор.) та 2.01 (дд, $J = 14.0, 4.9$ Гц, мажор., 2H), 1.47 (с, мажор.) та 1.46 (с, мінор., 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 154.2 (с), 85.9 (д, $J = 168$ Гц), 78.8 (с), 65.9 (с), 40.5 (с), 35.1 (ушир.), 31.3 (с), 30.6 (с), 28.1 (с), 26.8 (д, $J = 17$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц), δ , Вос-ротамери: -220.2 (ушир. с, мінор.) та -222.1 (с, мажор.). HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{FNNaO}_2^+$ 252.1371, знайдено 252.1370.

6-(Флуорометил)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.47·HCl). До розчину сполуки **4.46** (25 г, 0.11 моль, 1 екв) у метанолі (100 мл) додавали 30% водн. HCl (17 г, 0.14 моль, 1.3 екв). Суміш перемішували при 35-40 °С впродовж 12 год. Розчинники видаляли при зниженому тиску (при 50 °С) з отриманням сполуки **4.47·HCl** у вигляді жовтого порошку (18 г, 0.11 моль, 99% вихід). Т.пл. 89-114 °С. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 500 МГц), δ: 9.67 (ушир. с, 2H), 4.37 (дд, *J* = 48, 5.5 Гц, 2H), 3.69 (т, *J* = 8.0 Гц, 2H), 2.81 (дд, *J* = 13.5, 9.3 Гц, 2H), 2.62 (м, 1H), 2.42 (т, *J* = 8.2 Гц, 2H), 2.14 (дд, *J* = 13.9, 6.5 Гц, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 151 МГц), δ: 85.7 (д, *J* = 164 Гц, CH₂F), 67.0 (с, C), 39.9 (CH₂N), 34.5 (д, *J* = 7 Гц, 2×CH₂), 31.7 (с, CH₂), 28.4 (д, *J* = 20 Гц, CH). ¹⁹F{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 376 МГц), δ, два діастереомери 91:9: -222.5 (с, мажор.), -222.9 (с, мінор.). **HRMS:** m/z розраховано для [M+H]⁺ C₇H₁₃FN⁺ 130.1027, знайдено 130.1027.

1-Азаспіро[3.3]гептан-6-ол (4.48). Суміш сполуки **4.11a** (111 г, 0.55 моль, 1 екв) та 10% паладію на вугіллі (5 г) у метанолі (1.5 л) перемішували при тиску водню 5 атм та за кімнатної температури впродовж 16 год. Розчин відфільтровували, розчинник видаляли при зниженому тиску, сирий продукт очищували перегонкою у вакуумі при 2 Торр (80 °С фракція) з отриманням **4.48** у вигляді білої твердої речовини (55 г, 0.49 моль, 89% вихід), плавиться за кімнатної температури. ¹H ЯМР (CDCl₃, 600 МГц), δ, два діастереомери 80:20: 4.23 (квінт, *J* = 6.5 Гц, мажор.) та 3.90 (квінт, *J* = 7.2 Гц, мінор., 1H, CH-O), 3.39 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H, N-CH₂), 2.61 (ддд, *J* = 9.2, 6.6, 3.1 Гц, мінор.) та 2.44 (м, мажор., 2H, 2×CHH), 2.31 (т, *J* = 7.4 Гц, мажор.) та 2.23 (т, *J* = 7.3 Гц, мінор., 2H, CH₂), 2.11 (м, мажор.) та 1.92 (тд, *J* = 8.3, 3.1 Гц, мінор., 2H, 2×CHH). ¹³C{¹H} ЯМР (DMSO-d₆, 126 МГц), δ, два діастереомери: 60.7 (мажор.) та 60.4 (мінор.), 58.0 (мажор.) та 57.0 (мінор.), 48.4 (мінор.) та 47.5 (мажор.), 41.0 (мінор.) та 40.9 (мажор.), 33.7 (мажор.) та 33.4 (мінор.). **HRMS:** m/z розраховано для [M+H]⁺ C₆H₁₂NO⁺ 114.0914, знайдено 114.0914.

трет-Бутил-6-гідрокси-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.49). Сполуку **4.48** (55 г, 0.49 моль, 1 екв) та триетиламін (67 мл, 0.48 моль, 1 екв) розчиняли у CH₂Cl₂ (1 л) та додавали по краплинах ди-трет-бутил дикарбонат

(106 г, 0.49 моль, 1 екв). Суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 2 год, промивали 1 М розчином NaHSO_4 (2×300 мл), висушували над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням **4.49** у вигляді білого порошку (100 г, 0.47 моль, 97% вихід), Т.пл. 54 °С. ^1H ЯМР (CD_3OD , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 4.50 (ушир. м, мінор.) та 4.42 (ушир. м, мажор., 1H), 3.94 (ушир. м, мінор.) та 3.73 (ушир. м, мажор., 2H), 2.91 (ушир. м, мажор.) та 2.66 (ушир. м, мінор., 2H), 2.43, 2.26 та 2.13 (3×ушир. м, 4H), 1.48 (с, мажор.) та 1.43 (с, мінор., 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CD_3OD , 126 МГц), δ , Вос-ротамери: 154.7 (мажор.) та 154.1 (мінор.), 79.4 (мажор.) та 78.6 (мінор.), 64.6 (мажор.) та 64.1 (мінор.), 60.6 (мажор.) та 57.8 (мінор.), 44.8, 43.8, 43.5, 43.1, 42.9, 30.2, 29.3, 26.9. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3^+$ 236.1258, знайдено 236.1257.

трет-Бутил-6-оксо-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.50). Розчин сполуки **4.49** (50.5 г, 0.24 моль, 1 екв) у CH_2Cl_2 охолоджували до -10 °С та додавали реагент Десса – Мартина (115.5 г, 0.27 моль, 1.1 екв). Суміш перемішували впродовж 24 год, відфільтровували, фільтрат промивали розчином NaHCO_3 (1×500 мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували хроматографією з використанням елюенту МТВЕ/гексан 3:5 ($R_f = 0.35$), отримували продукт у вигляді жовтого кристалічного порошку (43.2 г, 0.20 моль, 85% вихід), Т.пл. 89 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 3.81 (т, $J = 6.7$ Гц, мінор.) та 3.73 (т, $J = 7.3$ Гц, мажор., 2H), 3.55 (д, $J = 18.4$ Гц, мінор.) та 3.42 (д, $J = 19.0$ Гц, мажор., 2H), 3.30 (д, $J = 18.5$ Гц, мажор.) та 3.21 (д, $J = 18.4$ Гц, мінор., 2H), 2.44 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.37 (с, мінор.) та 1.34 (с, мажор., 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 151 МГц), δ , Вос-ротамери: 205.4 (мажор.) та 205.1 (мінор.), 153.9 (мінор.) та 153.8 (мажор.), 79.7 (мажор.) та 79.4 (мінор.), 59.5 (мажор.) та 59.3 (мінор.), 58.3 (мажор.) та 57.0 (мінор.), 46.3 (мінор.) та 44.6 (мажор.), 28.5 (мажор.) та 28.3 (мінор.). **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 229.1547, знайдено 229.1547.

трет-Бутил-6,6-дифлуоро-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат. Розчин сполуки **4.50** (54.3 г, 0.26 моль, 1 екв) у CH_2Cl_2 (3 л) охолоджували до $-25\text{ }^\circ\text{C}$ та додавали по краплинах діетиламіносультрифлуорид (124.4 г, 0.77 моль, 3 екв). Суміш перемішували впродовж 20 год, промивали розчином K_2CO_3 (3×1 л), висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували хроматографією з використанням як елюенту МТВЕ/гексан 1:5 ($R_f = 0.45$). Отримували продукт у вигляді жовтого кристалічного порошку (42 г, 0.18 моль, 69% вихід), Т.пл. $50\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 3.82 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.45 (ушир. м, мінор.) та 3.28 (ушир. м, мажор., 2H), 2.63 (ушир. м, 2H), 2.35 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.46 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ , Вос-ротамери: 154.2 (ушир. с), 117.6 (дд, $J = 284, 265$ Гц), 80.3 (ушир. с), 58.0 (кв, $J = 3$ Гц) та 57.8 (кв, $J = 4$ Гц), 47.1 (ушир.), 45.9 (ушир.), 44.3 (ушир.), 29.9 (д, $J = 3$ Гц), 28.5 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц), δ , Вос-ротамери: -88.1 (д, $J = 200$ Гц, мажор.) та -88.3 (ушир. д, мінор., 1F), -98.5 (д, $J = 198$ Гц, мажор.) та -99.4 (ушир. д, мінор., 1F). HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NNaO}_2^+$ 256.1120, знайдено 256.1119.

6,6-Дифлуоро-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.51·HCl). До розчину трет-бутил-6,6-дифлуоро-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилату (42 г, 0.18 г, 1 екв) в МТВЕ (500 мл) додавали насичений розчин HCl у діетиловому етері (250 мл). Суміш перемішували впродовж 16 год за кімнатної температури. Осад, що утворився відфільтровували та висушували у вакуумі з одержанням **4.51·HCl** у вигляді бежевого порошку (25 г, 0.15 моль, 82% вихід), Т.пл. $123-142\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ : 9.73 (ушир. с, 2H), 3.76 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H), 3.36 (м, 2H), 3.04 (м, 2H), 2.60 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 151 МГц), δ : 118.0 (дд, $J = 278, 274$ Гц), 57.2 (дд, $J = 14, 11$ Гц), 45.7 (т, $J = 24$ Гц), 29.8 (д, $J = 4$ Гц). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 376 МГц), δ : -89.5 (д, $J = 196$ Гц, 1F), -93.0 (д, $J = 196$ Гц, 1F). HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}^+$ 134.0776, знайдено 134.0775.

трет-Бутил-6-((метилсульфоніл)окси)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.52). Розчин сполуки **4.49** (5 г, 0.023 моль, 1 екв) та триетиламіну (4.1 мл, 0.029 моль, 1.25 екв) у CH_2Cl_2 охолоджували до $0\text{ }^\circ\text{C}$ та додавали по краплинах метансульфонілхлорид (3 г, 0.026 моль, 1.1 екв). Суміш перемішували впродовж 1 год, промивали 1 М розчином NaHSO_4 (1×50 мл), висушували над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску, одержували продукт у вигляді жовтого порошку (6.6 г, 0.023 моль, 98% вихід), Т.пл. $69\text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 5.26 (ушир. м, мажор.) та 4.76 (квінт, $J = 7.3$ Гц, мінор., 1H), 3.79 (т, $J = 7.3$ Гц, мінор.) та 3.76 (т, $J = 7.4$ Гц, мажор., 2H), 3.10 (ушир. с, 2H), 2.97 (с, мінор.) та 2.96 (с, мажор., 2H), 2.60 (ушир. м, мінор.) та 2.51 (д, $J = 14.2$ Гц, мажор., 2H), 2.27 (т, $J = 7.2$ Гц, мажор.) та 2.23 (т, $J = 7.4$ Гц, мінор., 2H), 1.47 (ушир. с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц), δ : 153.7, 79.5, 70.1, 66.5, 63.6, 42.4, 37.5, 29.7, 28.0. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5\text{S}^+$ 314.1033, знайдено 314.1031.

трет-Бутил-6-флуоро-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.53). До реактору на 2 л вносили 1 М розчин тетра-*n*-бутиламонійфлуориду у THF (500 мл, 0.5 моль, 22 екв), далі додавали сполуку **4.52** (6.6 г, 0.023 моль, 1 екв). Суміш кип'ятили впродовж 72 год, розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розчиняли у МТВЕ (300 мл). Органічну фазу промивали водою (5×100 мл), висушували над Na_2SO_4 . Розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням **4.53** у вигляді бежевої рідини (3.0 г, 0.014 моль, 61% вихід). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 5.24 (д, $J = 57$ Гц, мінор.) та 4.78 (дквінт, $J = 56$, 6.7 Гц, мажор., 1H), 3.79 (т, $J = 7.2$ Гц, мажор.) та 3.77 (т, $J = 6.8$ Гц, мінор., 2H), 3.02 (ушир., 2H), 2.52 (м, мажор.) та 2.38 (м, мінор., 2H), 2.28 (т, $J = 7.4$ Гц, мінор.) та 2.18 (т, $J = 7.4$ Гц, мажор., 2H), 1.48 (с, мажор.) та 1.46 (с, мінор., 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 151 МГц), δ : 154.1 (с), 80.0 (д, $J = 211$ Гц), 58.8 (д, $J = 23$ Гц), 44.4 (ушир.), 42.4 (ушир.), 30.1 (с), 29.6 (с), 28.0 (с). $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (CDCl_3 , 376 МГц), δ : -173.9 (ушир., мажор.) та -174.9 (ушир., мінор.). HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{FNNaO}_2^+$ 238.1214, знайдено 238.1213.

6-Флуоро-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.54·HCl). Насичений розчин HCl у діетиловому етері (25 мл) додавали до розчину сполуки **4.53** (3.0 г, 0.014 г, 1 екв) у МТВЕ (30 мл). Суміш перемішували впродовж 10 год за кімнатної температури. Осад, що утворився відфільтровували та висушували у вакуумі з одержанням **4.54·HCl** у вигляді білого порошку (1.6 г, 0.011 моль, 75% вихід), Т.пл. 140 °С. **¹H ЯМР** (CD₃OD, 500 МГц), δ, два діастереомери 59:41: 5.13 (дквінт, *J* = 56, 6.0 Гц, мінор.) та 4.94 (дквінт, *J* = 56, 6.0 Гц, мажор., 1H), 3.92 (т, *J* = 8.2 Гц, 2H), 3.10 (тд, *J* = 14.3, 6.6 Гц, 1H), 2.93 (м, 1H), 2.79 (м, 1H), 2.69 (т, *J* = 8.3 Гц, мінор.) та 2.63 (т, *J* = 7.9 Гц, мажор., 2H), 2.61 (м, 1H). **¹³C{¹H} ЯМР** (CD₃OD, 151 МГц), δ, два діастереомери: 82.4 (д, *J* = 207 Гц, мінор.) та 80.7 (д, *J* = 210 Гц, мажор.), 64.8 (д, *J* = 13 Гц, мінор.) та 60.6 (д, *J* = 19 Гц, мажор.), 42.2 (д, *J* = 22 Гц), 41.4 (д, *J* = 23 Гц), 41.2 (д, *J* = 29 Гц), 30.9 (с, мінор.) та 30.6 (д, *J* = 1 Гц, мажор.). **¹⁹F{¹H} ЯМР** (CD₃OD, 376 МГц), δ, два діастереомери 59:41: -175.1 (с, мажор.) та -177.1 (с, мінор.). **HRMS:** m/z розраховано для [M+H]⁺ C₆H₁₁FN⁺ 116.0871, знайдено 116.0870.

Аміди для дослідження фізико-хімічних параметрів одержували ацилюванням відповідних амінів [1,1'-біфеніл]-4-карбонілхлоридом з використанням літературної методики [190].

[1,1'-Біфеніл]-4-іл(піперидин-1-іл)метанон (4.57). **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 500 МГц), δ: 7.69 (м, 4H), 7.45 (м, 4H), 7.38 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H), 3.57 (ушир., 2H), 3.31 (ушир., 2H), 1.60 (ушир. м, 2H), 1.49 (ушир., 4H). **¹³C{¹H} ЯМР** (DMSO-d₆, 126 МГц), δ: 168.6, 141.0, 139.4, 135.5, 129.0, 127.8, 127.4, 126.8, 126.6, 48.0 (ушир.), 42.4 (ушир.), 25.9 (ушир.), 25.3 (ушир.), 24.1. **HRMS:** m/z розраховано для [M+H]⁺ C₁₈H₂₀NO⁺ 266.1540, знайдено 266.1536.

[1,1'-Біфеніл]-4-іл(2-азаспіро[3.3]гептан-2-іл)метанон (4.58). Бежевий порошок, Т.пл. 110 °С. **¹H ЯМР** (DMSO-d₆, 500 МГц), δ: 7.69 (м, 6H), 7.47 (т, *J* = 7.3 Гц, 2H), 7.39 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H), 4.28 (с, 2H), 4.01 (с, 2H), 2.13 (т, *J* = 7.3 Гц, 4H), 1.75 (м, 2H). **¹³C{¹H} ЯМР** (DMSO-d₆, 151 МГц), δ: 168.8, 142.9, 139.6, 132.6, 129.5, 128.9, 128.5, 127.3, 127.0, 65.5, 61.1, 38.3, 32.8, 16.0. **HRMS:** m/z розраховано для [M+H]⁺ C₁₉H₂₀NO⁺ 278.1540, знайдено 278.1536.

[1,1'-Біфеніл]-4-іл(1-азаспіро[3.3]гептан-1-іл)метанон (4.59). Бежевий порошок, Т.пл. 94 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ : 7.69 (м, 6H), 7.47 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 7.38 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.16 (ушир. т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 3.03 (ушир. кв, $J = 9.2$ Гц, 2H), 2.35 (ушир. т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.04 (ушир. т, $J = 8.2$ Гц, 2H), 1.81 (м, 1H), 1.65 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 126 МГц), δ : 167.6, 141.9, 139.1, 133.5, 129.0, 127.94, 127.91, 126.8, 126.5, 68.7, 48.6, 33.0, 30.9, 12.6. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}^+$ 278.1540, знайдено 278.1536.

трет-Бутил-2-((4-нітрофеніл)карбамоїл)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.63). До розчину сполуки **4.35** (0.2 г, 0.83 ммоль, 1 екв) та триетиламіну (0.118 г, 1.17 ммоль, 1.4 екв) у CH_2Cl_2 (10 мл) додавали при 0 °С 2-метилпропілхлороформіат (0.136 г, 1.0 ммоль, 1.2 екв), суміш перемішували впродовж 1 год. При 0 °С додавали 4-нітроанілін (0.115 г, 0.83 ммоль, 1 екв), одержану суміш залишали набувати кімнатної температури та перемішували ще впродовж 12 год. Розчин промивали насиченим водн. розчином NaHCO_3 (10 мл), водою (2×10 мл) та насиченим водн. розчином NaCl (10 мл), висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші гексан/АсОEt 3:1 з отриманням цільової сполуки у вигляді жовтих кристалів (0.166 г, 0.46 ммоль, 55% вихід), Т.пл. 168 °С. ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 10.64 (с, 1H), 8.21 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.86 (м, 2H), 4.55 (м, 1H), 2.84, 2.61 та 2.51 (3×м, 3H), 2.19 (дд, $J = 11.1, 4.7$ Гц, 1H), 2.04 (м, 2H), 1.66 (м, 1H), 1.55 (м, 1H), 1.42 та 1.24 (2×с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 126 МГц), δ , Вос-ротамери: 170.1 та 169.9, 153.9 та 152.9, 144.9, 142.4, 125.0, 119.0, 79.2 та 78.6, 66.61 та 66.57, 58.9 та 57.1, 34.7, 34.2 та 33.6, 33.1 та 32.9, 28.1 та 27.9, 12.2 та 12.1. HRMS: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_5^+$ 384.1530, знайдено 384.1529.

трет-Бутил-2-([1,1'-біфеніл]-4-ілкарбамоїл)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.64). До розчину сполуки **4.35** (0.246 г, 1.02 ммоль, 1 екв) та триетиламіну (0.144 г, 1.42 ммоль, 1.4 екв) у CH_2Cl_2 (10 мл) додавали при 0 °С 2-метилпропілхлороформіат (0.167 г, 1.22 ммоль, 1.2 екв), суміш перемішували впродовж 1 год. Додавали при 0 °С [1,1'-біфеніл]-4-амін (0.172 г, 1.02 ммоль,

1 екв), одержану суміш залишали набувати кімнатної температури та перемішували впродовж ще 12 год. Одержаний розчин промивали насиченим водн. розчином NaHCO_3 (10 мл), водою (2×10 мл) та насиченим водн. розчином NaCl (10 мл), висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок перекристалізовували з суміші гексан/ AcOEt 5:1 з отриманням цільової сполуки у вигляді білого кристалічного порошку (0.23 г, 0.586 ммоль, 57% вихід), Т.пл. 145 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 10.11 (с, 1H), 7.70 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.63 (м, 4H), 7.42 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.31 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 4.53 (дд, $J = 8.5$, 4.9 Гц, 1H), 2.85, 2.62 та 2.50 ($3 \times$ м, 3H), 2.19 (м, 1H), 2.04 (м, 2H), 1.66 (м, 1H), 1.56 (м, 1H), 1.43 та 1.27 ($2 \times$ с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 126 МГц), δ , Вос-ротамери: 169.6 та 169.5, 154.5 та 153.5, 140.1, 138.8, 135.5, 129.3, 127.5, 127.4, 126.7, 120.1 та 120.0, 79.5 та 78.9, 67.0, 59.4 та 57.7, 35.3, 34.8 та 34.1, 33.6, 28.7 та 28.5, 12.7 та 12.6. **HRMS**: m/z розраховано для $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 393.2173, знайдено 393.2174, для $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$ 415.1993, знайдено 415.1993.

трет-Бутил-2-((2,6-диметилфеніл)карбамоіл)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-карбоксилат (4.65). До розчину сполуки **4.35** (1.2 г, 5.0 ммоль) та триетиламіну (0.46 г, 4.5 ммоль) у CH_2Cl_2 (20 мл) додавали при 0 °С 2-метилпропілхлороформіат (0.57 г, 4.2 ммоль), суміш перемішували впродовж 1 год. При 0 °С додавали 2,6-диметиланілін (0.42 г, 3.5 ммоль), одержану суміш залишали набувати кімнатної температури та перемішували ще впродовж 12 год. Одержаний розчин промивали водою (2×10 мл) та насиченим водн. розчином NaCl (10 мл), висушували над Na_2SO_4 , розчинник видаляли при зниженому тиску з отриманням сполуки **4.65** у вигляді білого порошку (1.2 г, чистота 90%, 3.14 ммоль, 90% вихід), Т.пл. 122 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 500 МГц), δ , Вос-ротамери: 9.25 (с, 1H), 7.04 (м, 3H), 4.52 (дд, $J = 8.4$, 5.2 Гц, 1H), 3.28 (с, 1H), 2.75, 2.63 та 2.55 ($3 \times$ м, 3H), 2.18 (ушир. м, 1H), 2.11 (с, 6H), 2.04 та 1.98 ($2 \times$ ушир. м, 2H), 1.66 (м, 1H), 1.57 (м, 1H), 1.43 та 1.36 ($2 \times$ ушир. с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (DMSO-d_6 , 126 МГц), δ , Вос-ротамери: 169.0, 158.5, 135.2, 134.6, 127.6, 126.4, 79.0 та 78.6, 66.4 та 66.1, 58.0 та 56.7, 36.1, 35.0, 34.5, 33.9,

33.4, 32.2, 28.1, 17.9, 12.2. **HRMS**: m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_{20}H_{29}N_2O_3^+$ 345.2173, знайдено 345.2177.

***N*-(2,6-Диметилфеніл)-1-азаспіро[3.3]гептан-2-карбоксамід**. Трифлуороцтову кислоту (1.6 г, 14 ммоль) додавали по краплинах до розчину сполуки **4.65** (1.2 г, 3.5 ммоль, 1 екв) у CH_2Cl_2 (2 мл) за кімнатної температури. Суміш перемішували впродовж 12 год, далі концентрували у вакуумі з отриманням цільового продукту у вигляді жовтої аморфної твердої речовини (0.40 г, чистота 90.0%, 1.47 ммоль, 42% вихід). Аналітичний зразок очищували за допомогою ВЕРХ з додаванням аміаку до елюенту з отриманням вільної основи. **1H ЯМР** (CD_3OD , 500 МГц), δ : 7.09 (м, 3H), 4.24 (дд, $J = 9.0, 6.5$ Гц, 1H), 2.85 (дд, $J = 11.2, 9.0$ Гц, 1H), 2.43 (дд, $J = 11.3, 6.4$ Гц, 1H), 2.29 (м, 1H), 2.20 (с та м, 2H), 2.12 (м, 1H), 1.67 (м, 2H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** (CD_3OD , 126 МГц), δ : 173.8, 134.7, 133.0, 127.2, 126.5, 61.9, 52.4, 38.3, 37.1, 36.4, 16.5, 11.7. **HRMS**: m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_{15}H_{21}N_2O^+$ 245.1649, знайдено 245.1646.

1-Бутил-2-((2,6-диметилфеніл)карбамоїл)-1-азаспіро[3.3]гептан-1-ій хлорид (4.66). До суміші аміду (0.40 г, 1.16 ммоль, 1 екв) додавали карбонат калію (0.48 г, 3.5 ммоль, 3 екв) та 1-йодобутан (0.235 г, 1.28 ммоль, 1.1 екв) у сухому DMF (2 мл). Суміш перемішували впродовж 16 год при 80 °С, розбавляли водою та екстрегували $AcOEt$. Органічну фазу промивали водою, висушували над Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували за допомогою ВЕРХ з отриманням цільової сполуки у вигляді білого кристалічного порошку (110 мг, чистота 99%, 0.362 ммоль). Сполуку розчиняли у метанолі (1 мл) та додавали 10% HCl у діоксані (0.15 г, 0.41 ммоль, 1.1 екв). Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок висушували у вакуумі з отриманням гідрохлориду **4.66** (122 мг, 0.362 ммоль, 31% вихід). **1H ЯМР** (CD_3OD , 500 МГц), δ : 7.09 (с, 3H), 3.56 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H), 2.81 (тд, $J = 10.3, 5.3$ Гц, 1H), 2.66 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H), 2.56 (кв, $J = 10.1$ Гц, 1H), 2.46 (тд, $J = 10.4, 5.5$ Гц, 1H), 2.25 (м, 2H), 2.21 (с, 6H), 1.98 (м, 2H), 1.68 (м, 2H), 1.58-1.36 (м, 4H), 0.95 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). **$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР** (CD_3OD , 126 МГц), δ : 173.4, 134.8,

133.0, 127.2, 126.5, 65.0, 61.2, 50.4, 36.5, 35.8, 29.9, 28.5, 19.9, 16.7, 12.5, 12.1.

HRMS: m/z розраховано для $[M+H]^+$ $C_{19}H_{29}N_2O^+$ 301.2275, знайдено 301.2276.

1-Бутил-2-((2,6-диметилфеніл)карбамоїл)піперидин-1-ій хлорид (бупі-вакаїн). 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , 2×ротамери: 11.61 (м, мінор.) та 9.85 (м, мажор., 1H), 10.87 (с, мажор.) та 10.35 (с, мінор., 1H), 7.11 (м, 3H), 4.55 (м, мінор.) та 4.35 (т, $J = 10.2$ Гц, мажор., 1H), 3.79 (м, мінор.) та 3.50 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 3.26-2.97 (м, 3H), 2.32 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 2.17 (с, 6H), 1.83 (м, 5H), 1.68 (м, 1H), 1.53 (м, 1H), 1.31 (м, 2H), 0.90 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (DMSO- d_6 , 126 МГц), δ : 166.5, 134.9, 133.7, 127.93, 127.89, 127.1, 65.0, 54.5, 51.4, 28.7, 24.7, 22.1, 21.2, 19.5, 18.0, 13.4.

ВИСНОВКИ

У результаті дисертаційного дослідження розроблено ефективні синтетичні підходи до нових спіроциклічних похідних ряду 1-азаспіро- та 2-азаспіро[3.3]гептану для застосування у проектах з медичної хімії.

1. Показано, що циклоприєднання за Штаудінгером з наступним відновленням аланом є ефективним підходом до масштабованого синтезу 1-функціоналізованих-2-азаспіро[3.3]гептанових похідних, що є ключовими сполуками для розробки нових лікарських засобів.
2. Встановлено, що розроблена методологія може бути успішно розширена на інші спіроциклічні азетидини, зокрема, з високими виходами отримано циклогептанкарбонову кислоту, а також шести- та п'ятичленні циклічні кислоти з гетероатомом (O, S, N) у α - та γ -положеннях.
3. Показано, що взаємодія ізоціанату Графа з заміщеними алкенами з наступним відновленням амідної функції є ефективним підходом до масштабованого синтезу функціоналізованих похідних 1-азаспіро[3.3]-гептану для потреб медичної хімії.
4. На прикладі ряду модельних спіроциклічних амідів встановлено, що синтезованим похідним характерний належний рівень фізико-хімічних властивостей, важливих для використання у відкритті ліків: висока хімічна та метаболічна стабільність *in vitro*, невисока токсичність, відповідна ліпофільність і розчинність у воді.
5. Шляхом біоізостерної заміни в молекулі анестетика бупівакаїну залишку піперидину на фрагменти 1-азаспіро- та 2-азаспіро[3.3]гептану продемонстровано високий потенціал використання спіроциклічних азетидинів у медичних проектах для оптимізації розробки лікарських препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.
2. Bajorath, J. *Future Med. Chem.* **2017**, *9(7)*, 629–631.
3. van de Waterbeemd, H.; Smith, D. A.; Beaumont, D.; Walker, K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1313–1333.
4. Bleicher, K. H.; Bohm, H. J.; Muller, K.; Alanine, A. I. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2003**, *2*, 369–378.
5. Hu, Y.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. *J. Med. Chem.* **2017**, *60(4)*, 1238–1246.
6. Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Müller, K.; Fischer, H.; Wagner, B.; Schuler, F.; Polonchuk, L.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7736–7739.
7. Bemis, G. W.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2887–2893.
8. Lipkus, A. H.; Yuan, Q.; Lucas, K. A.; Funk, S. A.; Bartelt, W. F.; Schenck, R. J.; Trippe, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4443–4451.
9. Lameijer, E. W.; Kok, J. N.; Back, T.; Ijzerman, A. P. *J. Chem. Inf. Model*, **2006**, *46*, 553–562.
10. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
11. Shearer, J.; Castro, J. L.; Lawson, A. D. G.; MacCoss, M.; Taylor, R. D. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 8699–8712.
12. <https://go.drugbank.com>, пошук проведено в грудні 2023 р.
13. Burkhard, J. A.; Wagner, B.; Fischer, H.; Schuler, F.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3524–3527.
14. Guérot, C.; Tchitchanov, B. H.; Knust, H.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 780–783.
15. Meyers, M. J.; Muizebelt, I.; van Wiltenburg, J.; Brown, D. L.; Thorarensen, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3523–3525.
16. Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. *Amino Acids* **2009**, *39*, 515–521.

17. Radchenko, D. S.; Pavlenko, S. O.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5941–5952.
18. Undheim, K. *Synthesis*, **2015**, *47*, 2497–2522.
19. Carreira, E. M.; Fessard, T. C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257–8322.
20. Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673–3682.
21. Li, D. B.; Rogers-Evans, M.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4766–4769.
22. Burkhard, J. A.; Guérot, C.; Knust, H.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 66–69.
23. Li, D. B.; Rogers-Evans, M.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6134.
24. Burkhard, J. A.; Guérot, C.; Knust, H.; Rogers-Evans, M.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1944
25. Burkhard, J.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3525
26. Geoghegan, K.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1934
27. Painter, T. O.; Bunn, J. R.; Schoenen, F. J.; Douglas, J. T.; Day, V. W.; Santini, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3720
28. Kumar, S.; Thornton, P. D.; Painter, T. O.; Jain, P.; Downard, J.; Douglas, J. T.; Santini, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6529
29. Siau, W.-Y.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17726
30. Perry, M. A.; Hill, R. R.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2226
31. Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Buckl, A.; Bernasconi, M.; Märki, M.; Godel, T.; Fischer, H. Wagner, B.; Parrilla, I.; Schuler, F.; Schneider, J.; Alker, A.; Schweizer, W.B.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4512
32. Burkhard, J. A.; Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9025
33. Wuitschik, G.; Carreira, E.M.; Wagner, B.; Fischer, H.; Parrilla, I.; Schuler, F.; Rogers-Evans, M.; Müller, K. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3227
34. Cromwell, N. H.; Phillips, B. *Chem. Rev.*, **1979**, *79*, 331

35. Dejaegher, Y.; Kuz'menok, N. M.; Zvonok, A. M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 29
36. Lambert, J. B.; Oliver Jr., W. L.; Packard, B. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 933
37. Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3988
38. Dudev, T.; Lim, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4450
39. Yagil, Y.; Miyamoto, M.; Frasier, L.; Oizumi, K.; Koike, H. *Am. J. Hypertens.*, **1994**, 7, 637
40. Ericksson, B. I.; Carlsson, S.; Halvarsson, M.; Risberg, B.; Mattsson, C. *Thromb. Haemostasis*, **1997**, 78, 1404
41. Rice, K. D.; Aay, N.; Anand, N. K.; Blazey, C. M.; Bowles, O. J.; Bussenius, J.; Costanzo, S.; Curtis, J. K.; Defina, S. C.; Dubenko, L.; Engst, S.; Joshi, A. A.; Kennedy, A. R.; Kim, A. I.; Koltun, E. S.; Loughheed, J. C.; Manalo, J. C. L.; Martini, J. F.; Nuss, J. M.; Peto, C. J.; Tsang, T. H.; Yu, P.; Johnston, S. *ACS Med. Chem. Lett.*, **2012**, 3, 416
42. Fowden, L. *Nature*, **1955**, 176, 347
43. Takemoto, T.; Nomoto, K.; Fushiya, S.; Ouchi, R.; Kusano, G.; Hikino, H.; Takagi, S.; Matsuura, Y.; Kakudo, M. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **1978**, 54, 469
44. Higuchi, K.; Suzuki, K.; Nakanishi, H.; Yamaguchi, H.; Nishizawa, N. K.; Mori, S. *Plant Physiol.*, **1999**, 119, 471
45. Lai, C. Y.; Lo, I. W.; Hewage, R. T.; Chen, Y. C.; Chen, C. T.; Lee, C. F.; Lin, S.; Tang, M. C.; Lin, H. C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, 56, 9478
46. Georg, G. I. *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Wiley-VCH, **1993**
47. Gabriel, S.; Weiner, J. *Ber.*, **1888**, 21, 2669
48. Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3988–4035.
49. Ju, Y.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 135.
50. Jin, J. Y.; Wu, X.; Tian, G. R. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2535
51. Blizzard, T. A.; DiNinno, F.; Morgan, J. D.; Chen, H. Y.; Wu, J. Y.; Gude, C.; Kim, S.; Chan, W.; Birzin, E. T.; Yang, Y. T.; Pai, L.-Y.; Hayes, E. C.; DaSilva, C.

- A.; Tang, W.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3861.
52. Van Brabandt, W.; Verniest, G.; De Smaele, D.; Duvey, G.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7100
53. Matsuo, K.; Shichida, Y.; Nishida, H.; Nakata, S.; Okubo, M. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, 7, 9.
54. Ma, S. H.; Yoon, D. H.; Ha, H. J.; Lee, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 269.
55. Ghorai, M. K.; Das, K.; Kumar, A.; Das, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5393–5397.
56. Concello'n, J. M.; Bernad, P. L.; Pe'rezAndre's, J. A. *J. Org. Chem.* **1997**
57. Sayago, F. J.; Pradera, M. A.; Gasch, C.; Fuentes, J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 915
58. Sato, M.; Gunji, Y.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis* **2004**, 1434
59. Ogier, L.; Turpin, F.; Baldwin, R. M.; Riche', F.; Law, H.; Innis, R. B.; Tamagnan, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3637
60. Marinetti, A.; Hubert, P.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1815
61. Ghorai, M. K.; Kumar, A.; Halder, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4779–4787
62. Ghorai, M. K.; Das, K.; Kumar, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2471
63. Miller, R. A.; Lang, F.; Marcune, B.; Zewge, D.; Song, Z. J.; Karady, S. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 3347
64. Hillier, M. C.; Chen, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7885
65. De Kimpe, N.; Boeykens, M.; Tourwe', D. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2619
66. Bartnik, R.; Cal, D.; Marchand, A. P.; Alihodzic, S.; Devasagayaraj, A. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3949
67. Marchand, A. P.; Rajagopal, D.; Bott, S. G.; Archibald, T. G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4943
68. Hayashi, K.; Hiki, S.; Kumagai, T.; Nagao, Y. *Heterocycles* **2002**, 56, 433
69. Enders, D.; Gries, J. *Synthesis* **2005**, 3508
70. Enders, D.; Gries, J.; Kim, Z.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4471
71. Bhanu Prasad, A. B.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4829

72. Hillier, M. C.; Chen, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7885
73. L. R. Reddy, Y. Waman, K. Nayak, K. Baharooni, S. Kotturi; *Org. Lett.* **2019**, 21, 10, 3481–3484
74. Gaertner, V. R. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2972
75. Vuilhorgne, M.; Commercon, A.; Mignani, S. *Chem. Lett.* **1999**, 28, 605
76. Carruthers, N. I.; Wong, S.-C.; Chan, T.-M. *J. Chem. Res., Synop.* **1996**, 430
77. Denmark, S. E.; Forbes, D. C.; Hays, D. S.; DePue, J. S.; Wilde, R. G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1391
78. Nadir, U. K.; Arora, A. *Indian J. Chem., Sect. B* **1998**, 37B, 163
79. Nadir, U. K.; Arora, A. *Indian J. Chem., Sect. B* **1993**, 32B, 297
80. Nadir, U. K.; Sharma, Ms. R. L.; Koul, V. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1991**, 1, 2015
81. Nadir, U. K.; Sharma, R. L.; Koul, V. K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1851
82. Ye, T.; McKervey, A. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1091
83. Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5223
84. Emmer, G. *Tetrahedron* **1992**, 48, 7165–7172
85. Hanessian, S.; Fu, J.; Chiara, J. L.; Di Fabio, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4157
86. Hanessian, S.; Fu, J. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1812. d) Podlech, J.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1238
87. Wang, J.; Hou, Y.; Wu, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 1, 2277
88. De Nicola, A.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 879
89. Churlaud, C.; Pornet, J.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Organometallics* **1999**, 18, 4270
90. Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Kulak, A. N. *Synlett* **1999**, 324
91. Rutjes, F. P. J. T.; Tjen, K. C. M. F.; Wolf, L. B.; Karstens, W. F. J.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 717
92. Anzai, M.; Toda, A.; Ohno, H.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7393

93. Kise, N.; Hirano, Y.; Tanaka, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1323
94. Alcaide, B.; Almendros, P.; Salgado, N. R. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3310
95. Van Driessche, B.; Van Brabandt, W.; D'Hooghe, M.; Dejaegher, Y.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6882
96. Kvarno, L.; Werder, M.; Hauser, H.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1145
97. Ojima, I.; Zhao, M.; Yamato, T.; Nakahashi, K.; Yamashita, M.; Abe, R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5263
98. Ojima, I.; Nakahashi, K.; Brandstadter, S. M.; Hatanaka, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1798
99. von Nussbaum, F.; Brands, M.; Hinzen, B.; Weigand, S.; Habich, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5072
100. Singh, G. S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 69
101. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4437
102. Deshmukh, A.R.A.S.; Bhawal, B. M.; Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Shinkre, B. A.; Jayanthi, A. *Curr. Med. Chem.* **2004**
103. Coates, C.; Kabir, J.; Turos, E. *Sci. Synth.* **2005**, 21, 609
104. Walton, J. C. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 163
105. Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631
106. Magriotis, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4377
107. Gomez-Gallego, M.; Mancheno, M. J.; Sierra, A. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5743
108. Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51
109. Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631
110. Magriotis, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4377
111. Tidwell, T. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 563
112. Staudinger, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38, 1735
113. Pelotier, B.; Rajzmann, M.; Pons, J.-M.; Campomanes, P.; Lo`pez, R.; Sordo, T. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2599
114. Arumugam, N.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8855–8857

115. Jarrahpour, A.; Khalili, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7140
116. Gilman, H.; Speeter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2250
117. Gong, Y.; Kato, K. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 77
118. Gyarmaty, Z. Cs.; Liljeblad, A.; Argay, G.; Ka`lma`n, A.; Bernath, G.; Kanerva, L. T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 566
119. Tanaka, M.; Oba, M.; Ichiki, T.; Suemune, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1178
120. Cossio, F. P.; Lecea, B.; Lopez, X.; Roa, G.; Arrieta, A.; Ugalde, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1450
121. Kinugasa, M.; Hashimoto, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466
122. Ryu, I.; Miyazato, H.; Kuriyama, H.; Matsu, K.; Tojino, M.; Fukuyama, T.; Minakata, S.; Komatsu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5632
123. Tojino, M.; Otsuka, N.; Fukuyama, T.; Matsubara, H.; Schiesser, C. H.; Kuriyama, H.; Miyazato, H.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 4262
124. Turner, J. J.; Sikkema, F. D.; Filippov, D. V.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Synlett* **2001**, 1727
125. Lee, J. C.; Kim, G. T.; Shim, Y. K.; Kang, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4519
126. Bella, A. F.; Jackson, L. V.; Walton, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 421
127. Scanlan, E. M.; Slawin, A. M. Z.; Walton, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 716
128. Gerona-Navarro, G.; Bonache, M. A.; Herranz, R.; Garcia-Lopez, M. T.; Gonzalez-Muniz, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3538
129. Snyder, J. P.; Padwa, A.; Stengel, T.; Arduengo, A. J.; Jockish, A.; Kim, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11318
130. Basak, A.; Mandal, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4241
131. Khumtaveeporn, K.; Alper, H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 414
132. Padwa, A.; Koehler, K. F.; Rodriguez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4974

133. Di Nunno, L.; Scilimati, A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 10965
134. Purrington, S. T.; Sheu, K.-W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3289
135. Drug bank database: www.drugbank.ca
136. ChEMBL database: www.ebi.ac.uk/chembl
137. Birkofer, L.; Schramm, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 760
138. Bandini, E.; Martelli, G.; Panunzio, M. *Synlett* **1996**, 1017
139. Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G.; Bongini, A.; Panunzio, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4409
140. Bacchi, S.; Bongini, A.; Panunzio, M.; Villa, M. *Synlett* **1998**, 843
141. Martelli, G.; Spunta, G.; Panunzio, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6257
142. Panunzio, M.; Zarantonello, P. *Org. Pros. Res. Dev.* **1998**, 2, 49
143. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223
144. Cossio, F.; Cossio, P.; Arrieta, A.; Sierra, M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 925
145. Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1016
146. Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10465
147. Kruger, C.; Rochow, E. G.; Wannagat, U. *Chem. Ber.* **1963**, 2132
148. Van Brabandt, W.; De Kimpe, N. *Synlett* **2006**, 2039
149. Van Brabandt, W.; Van Landeghem, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1105
150. Mangelinckx, S.; Boeykens, M.; Vliegen, M.; Van der Eycken, J.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 525
151. De Kimpe, N.; Boeykens, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2619
152. Kirichok, A. A.; Shton, I.; Kliachyna, M.; Pishel, I.; Mykhailiuk, P. K. 1-Substituted 2-Azaspiro[3.3]heptanes: Overlooked Motifs for Drug Discovery. *Angewandte Chemie - International Edition*, **2017**, 56(30), 8865–8869.
153. Couty, F.; Evano, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2006**, 38, 427-465
154. Kern, D.; Schutkowski, M.; Drakenberg, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8403-8408

155. Halimehjani, A. Z.; Dračinský, M.; Beier, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2502-2508.
156. Kubyshkin, V.; Budisa, N. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 619
157. Renner, C.; Alefelder, S.; Bae, J. H.; Budisa, N.; Huber, R.; Moroder, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *40*, 923
158. Kirichok, A. A.; Shton, I. O.; Pishel, I. M.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. Synthesis of Multifunctional Spirocyclic Azetidines and Their Application in Drug Discovery. *Chemistry - A European Journal*, **2018**, *24*(21), 5444–5449.
159. Frank, N.; Nugent, J.; Shire, B. R.; Pickford, H. D.; Rabe, P.; Sterling, A. J.; Zarganes-Tzitzikas, T.; Grimes, T.; Thompson, A. L.; Smith, R. C.; Schofield, C. J.; Brennan, P. E.; Duarte, F.; Anderson, E. A. *Nature* **2022**, *611*, 721–726
160. Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529–2591
161. Meanwell, N. A. *J. Agric. Food Chem.* **2023**, *71*, 47, 18087
162. Dobi, Z.; Holczbauer, T.; Soós, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1391-1395
163. Becker, M. R.; Wearing, E. R.; Schindler, C. S. *Nature Chem.* **2020**, *12*, 898–905
164. Behnke, N. E.; Lovato, K.; Yousufuddin, M.; Kürti, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14219-14223
165. Gianatassio, R.; Kadish, D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2060–2063
166. Branalt, J.; Holm, B.; Johansson, M.; Karlsson, O.; Knerr, D. L.; Nordqvist, A.; Sheppard, R. J.; Swanson, M.; Tomberg, A. WO2022/130270, **2022**
167. Baccei, J. M.; Bravo, Y.; Chen, A. C.-Y.; Clark, R. C.; Stearns, B. A.; Truong, Y. P. H. WO2020/123426, **2020**
168. Bauman, D.; Liu, Z.; Lu, T.; Zhu, B.; Nguyen, V.; Cavitt, M.; Hawkins, M. J. WO2022/136509, **2022**
169. Bauman, D.; Liu, Z.; Lu, T. WO2023/7009, **2023**
170. Cai, W.; Thuring, J. W. J.; Hulpia, F.; Dai, X.; Li, M.; Deng, X.; Liang, C.; Ng, A. T. F.; Sun, Z.; Zhang, Z.; Demin, S. D.; Dyubankova, N. N.; Jouffroy, M. D.;

- Lepri, S.; Darville, N. F. J. B.; Pande, V.; Schepens, W. B. G.; Edwards, J. P.; Querolle, O. A. G. WO2022/253167, **2022**
171. Reilly, S. W.; Puentes, L. N.; Wilson, K.; Hsieh, C.-J.; Weng, C.-C.; Makvandi, M.; Mach, R. H. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5367-5379
172. Burkhard, J. A.; Guerot, C.; Knust, H.; Rogers-Evans, M.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1944-1947
173. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Bindi, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2469-2474
174. Peschke, B.; Ankersen, M.; Hansen, B. S.; Hansen, T. K.; Johansen, N. L.; Lau, J.; Madsen, K.; Petersen, H.; Thøgersen, H.; Watson, B. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 363-380
175. Yu, S.; Noble, A.; Bedford, R. B.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20325-20334
176. Du, X.; Xu, D.; Xu, G.; Yu, C.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7323-7327
177. Wroblewski, M. L.; Reichard, G. A.; Shih, N.-Y.; Xiao, D. WO2003078376, **2003**
178. Thi, H. D.; D'hooghe, M. *Arkivoc* **2018**, *6*, 314-347
179. Graff, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *661*, 111-157
180. Mangion, I. K.; Nwamba, I. K.; Shevlin, M.; Huffman, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3566-3569
181. Chalyk, B. A.; Butko, M. V.; Yanshyna, O. O.; Gavrilenko, K. S.; Druzhenko, T. V.; Mykhailiuk, P. K. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16782-16786
182. Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880
183. Doerwald, F. Z. Lead optimizations for medicinal chemists, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2012**, p. 107
184. Schnitzer, T.; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15356-15362
185. Liang, Y.; Liang, Y.; Chen, J.; Liu, M.; Zhao, Z.; Bao, Z.; Yang, Q.; Ren, Q.; Zhang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *122*, 154492
186. Rae, I. D.; Raston, C. L.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 215-219
187. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00297> (08.10.2023).

188. Davies, O. L.; Raventós, J.; Walpole, A. L. *Br. J. Pharmacol Chemother.* **1946**, 255-264
189. Kirichok, A. A.; Tkachuk, H.; Kozyriev, Y.; Klymenko-Ulianov, O.; Mykhailiuk, P. K. 1-Azaspiro[3.3]heptane as Bioisostere of Piperidine. *Angewandte Chemie - International Edition*, **2023**, 62(51), e202311583.
190. Kornii, Y.; Shablykin, O.; Tarasiuk, T.; Stepaniuk, O.; Matvienko, V.; Alosyn, D.; Zahorodniuk, N.; Sadkova, I. V.; Mykhailiuk, P. K. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 1-17.

ДОДАТКИ
ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в міжнародних журналах

1. **Kirichok A. A.**, Shton I., Kliachyna M., Pishel I., Mykhailiuk P. K. 1-Substituted 2-Azaspiro[3.3]heptanes: Overlooked Motifs for Drug Discovery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56(30), 8865–8869. *(Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз рентгеноструктурних, розрахункових та спектральних даних, доведення будови одержаних сполук).*
2. **Kirichok A. A.**, Shton I. O., Pishel I. M., Tolmachev A. A., Mykhailiuk P. K. Synthesis of Multifunctional Spirocyclic Azetidines and Their Application in Drug Discovery. *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24(21), 5444–5449. *(Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз рентгеноструктурних, розрахункових та спектральних даних, доведення будови одержаних сполук).*
3. **Kirichok A. A.**, Tkachuk H., Kozyriev Y., Shablykin O., Datsenko O., Granat D., Yegorova T, Bas J., Semirenko V, Pishel I., Kubyshkin V., Lesyk D., Klymenko-Ulianov O., Mykhailiuk P. K. 1-Azaspiro[3.3]heptane as Bioisostere of Piperidine. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, 62(51), e202311583. *(Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз рентгеноструктурних, розрахункових та спектральних даних, доведення будови одержаних сполук).*
4. **Kirichok A. A.**, Yegorova T. V. Functionalized Derivatives of 2-azaspiro [3.3] heptane-1-carboxylic Acid and 7-oxa-2-azaspiro [3.5] nonane-1-carboxylic Acid for Drug Design. *Fr.-Ukr. J. Chem.*, 2023, 11(2), 31-38. *(Особистий внесок*

здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук).

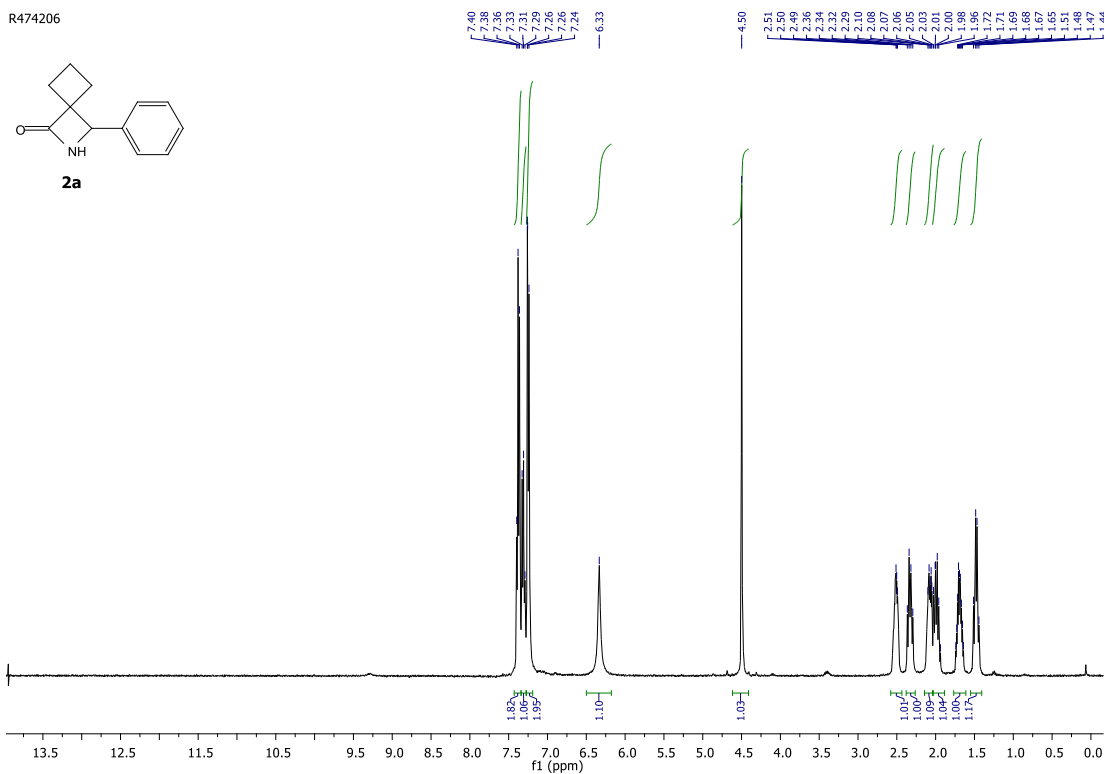
Тези доповідей на конференціях

1. Chalyk B. A., **Kirichok A. A.**, Denisenko O., Druzhenko T., Mykhailiuk P. K. Rapid access to novel multifunctional spirocyclic cores for drug discovery. International Symposium on Medicinal Chemistry, book of abstracts, Aug. 28 – Sep. 1, 2016.
2. Chalyk B. A., Isakov A., Butko M. V., Hrebenuk K., Savich O. V., Kucher O. V., Gavrilenko K. S., Druzhenko T., Yarmolchuk V. S., **Kirichok A. A.**, Chernykh A., Granat D., Fominova K., Mykhailiuk P. K. Rapid access to novel multifunctional spirocyclic cores for drug discovery. International Symposium on Synthesis and Catalysis, book of abstracts, Sept. 5-8, 2017.
3. Kolodiazna O., **Kirichok A.**, Tkachuk H., Kozyriev Y., Shablykin O., Datsenko O., Granat D., Yegorova T, Bas J., Semirenko V, Pishel I., Kubyshkin V., Lesyk D., Klymenko-Ulianov O., Mykhailiuk P. Novel calss of piperidine bioisosters. SCF Chemical Biology Symposium 2024, Abstract book; Jan. 24 - 26, 2024.
4. **Kirichok A.**, Tkachuk H., Kozyriev Y., Shablykin O., Datsenko O., Granat D., Yegorova T, Bas J., Semirenko V, Pishel I., Kubyshkin V., Lesyk D., Klymenko-Ulianov O., Mykhailiuk P. Kos I. Novel calss of piperidine bioisosters. RICT 2023 57th International Conference on Medicinal Chemistry, book of abstracts,; July 5-7, 2023.
5. **Киричок О.О.**, Єгорова Т.В., Михайлюк П.К. Синтез нових функціоналізованих 1-азаспіро[3.3]гептанів методом [2+2] циклоприєднання. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2023. С. 50–52.

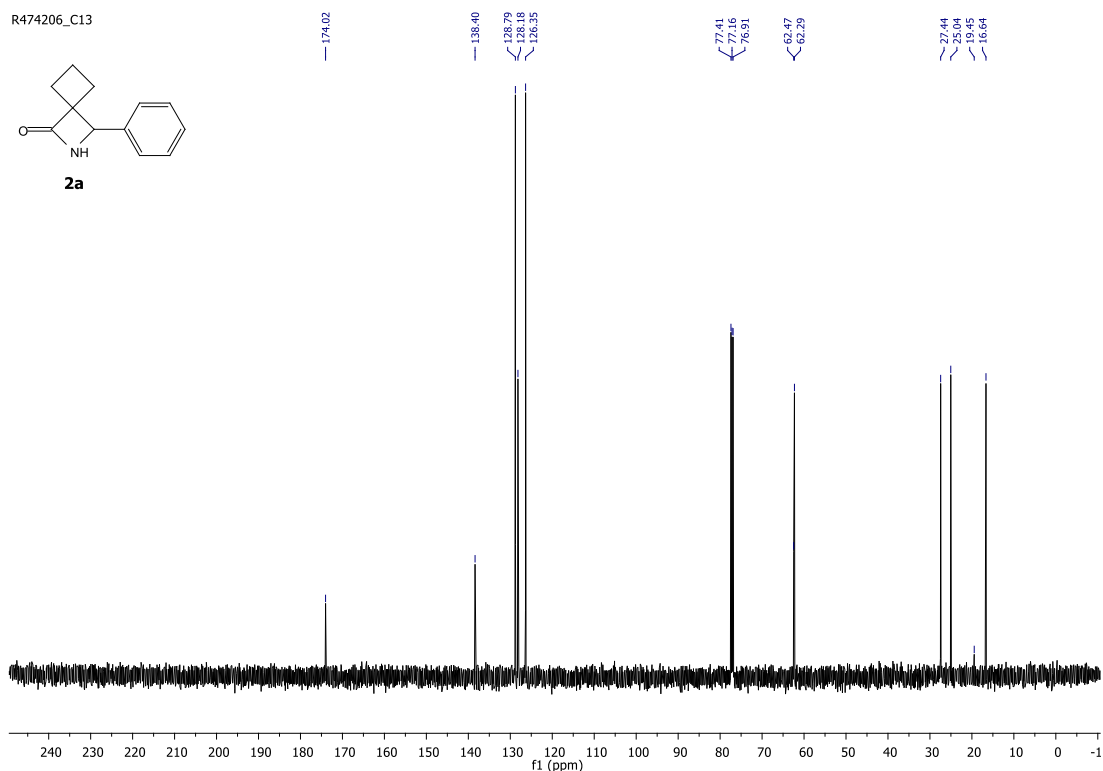
ДОДАТОК Б

СПЕКТРИ ЯМР ДЛЯ ДЕЯКИХ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

2.2a (^1H ЯМР, 500 МГц, CDCl_3)

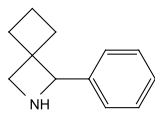


2.2a (^{13}C ЯМР, 126 МГц, CDCl_3)

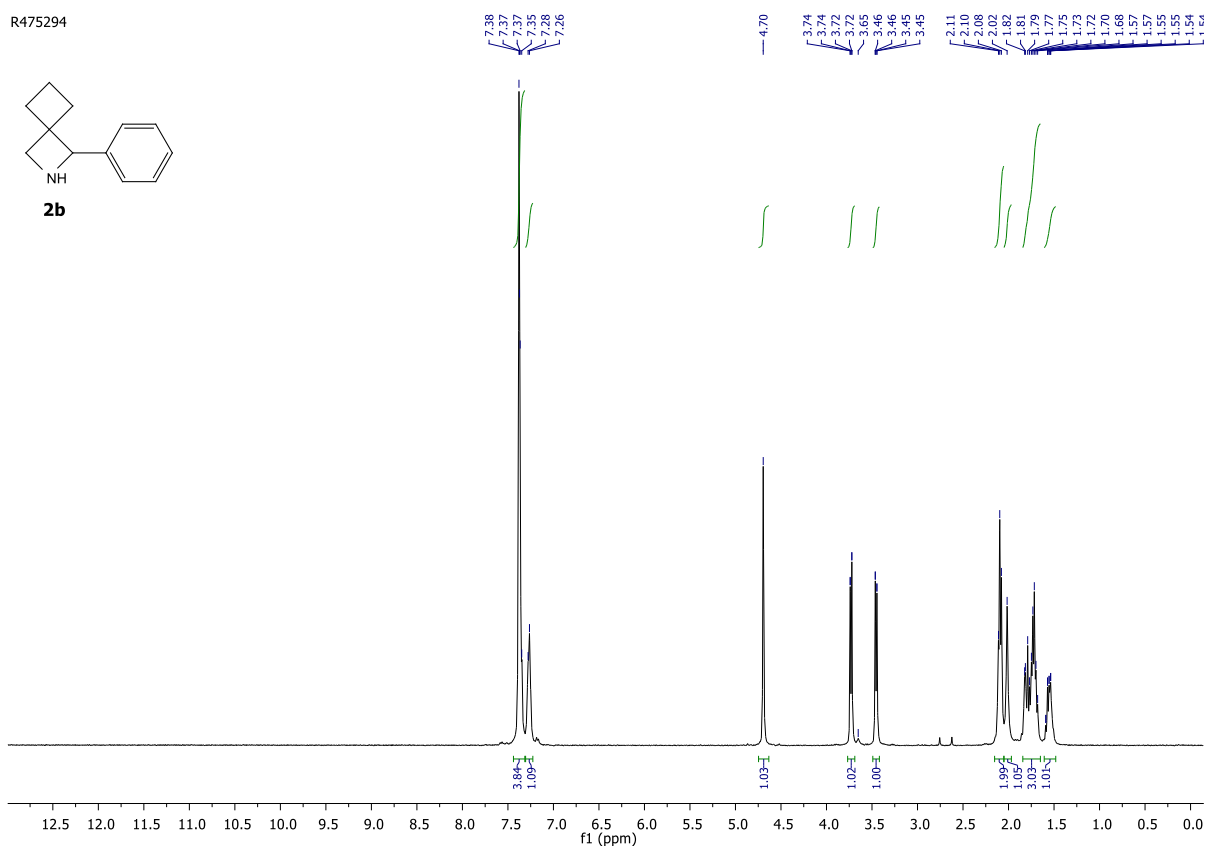


2.2b (¹H ЯМР, 500 МГц, CDCl₃)

R475294

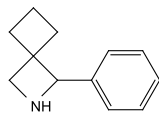


2b

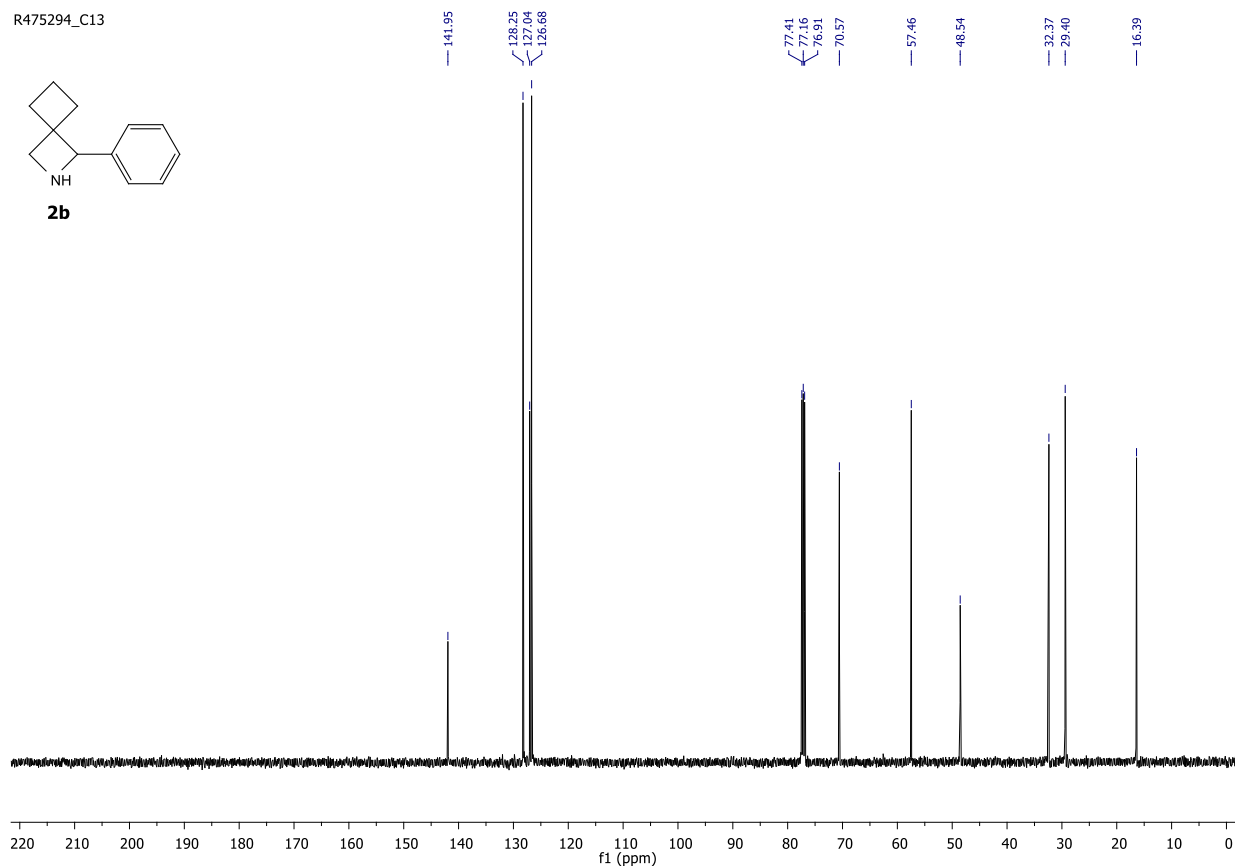


2.2b (¹³C ЯМР, 126 MHz, CDCl₃)

R475294_C13

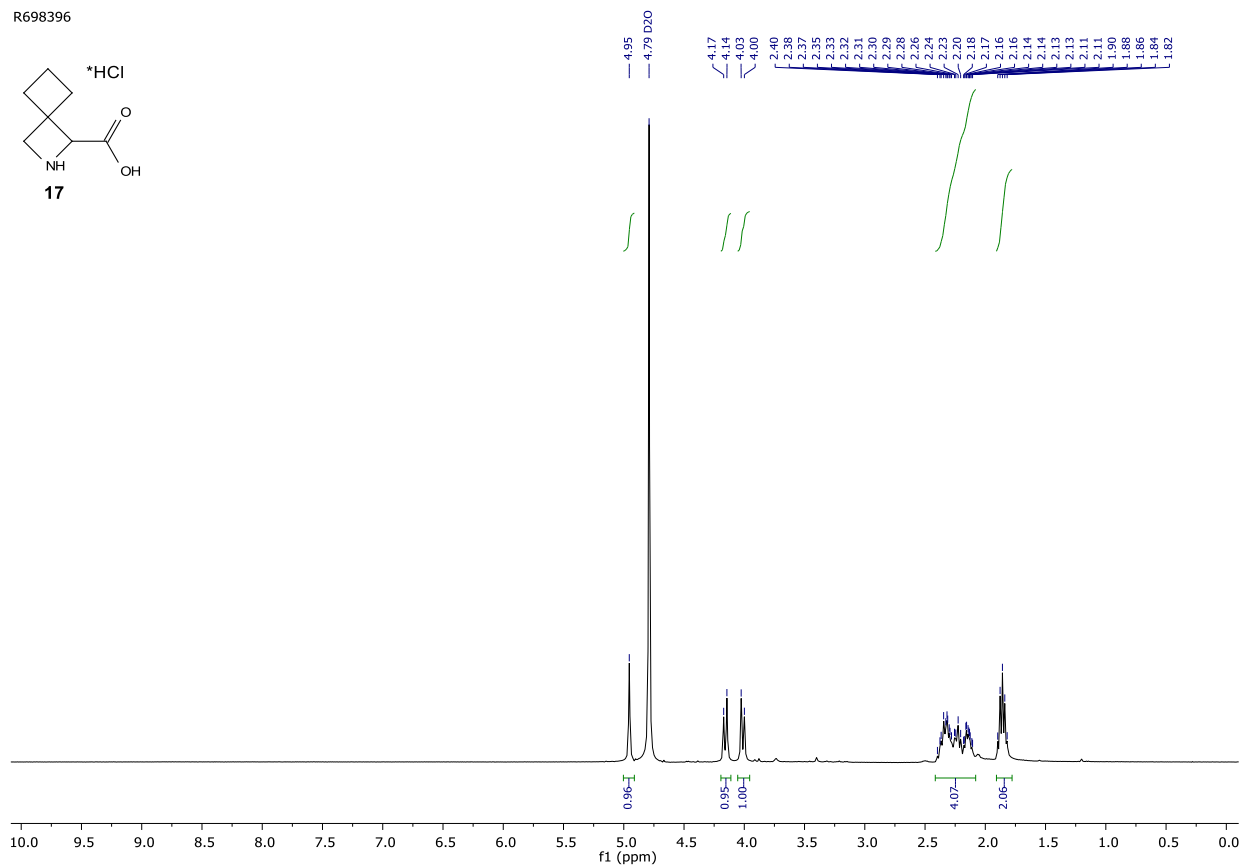
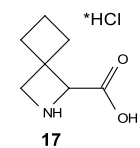


2b



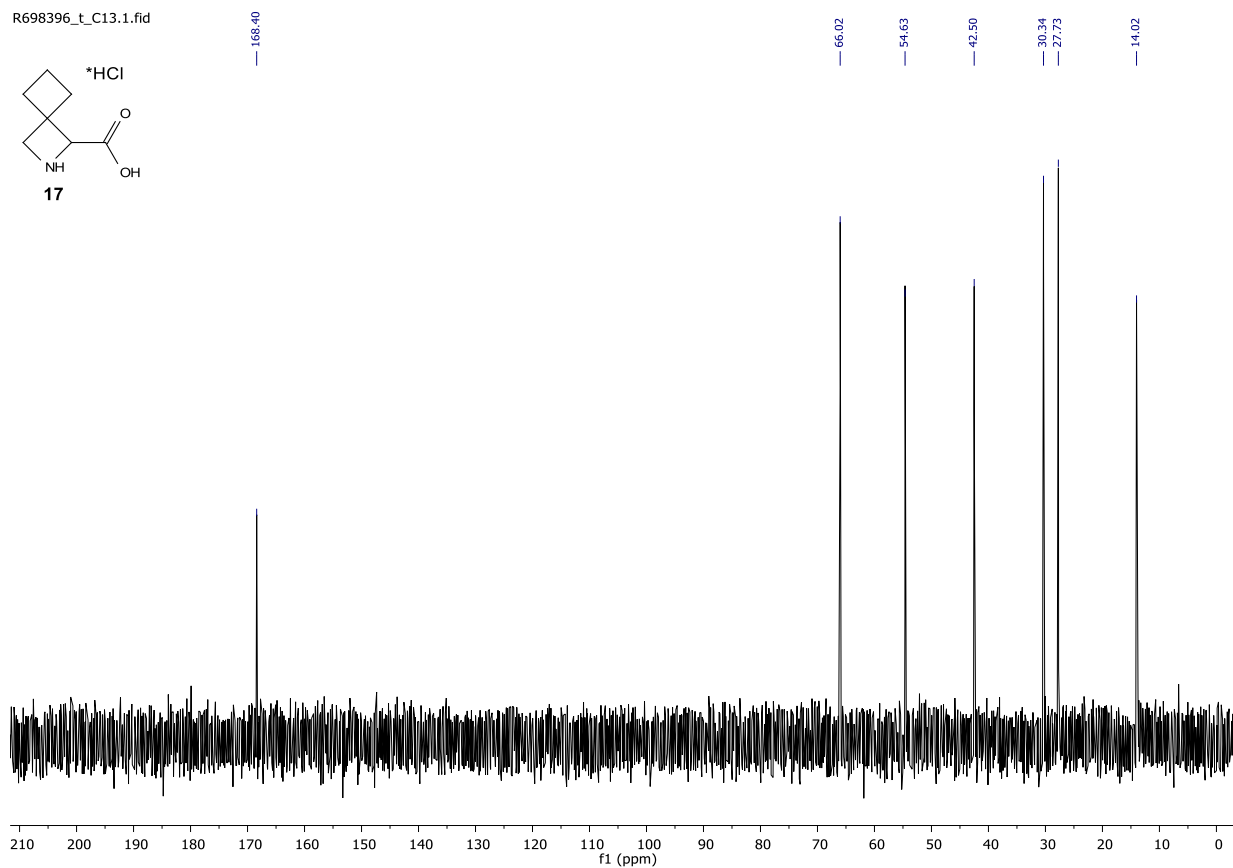
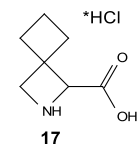
2.17*HCl (¹H ЯМР, 500 МГц, D₂O)

R698396



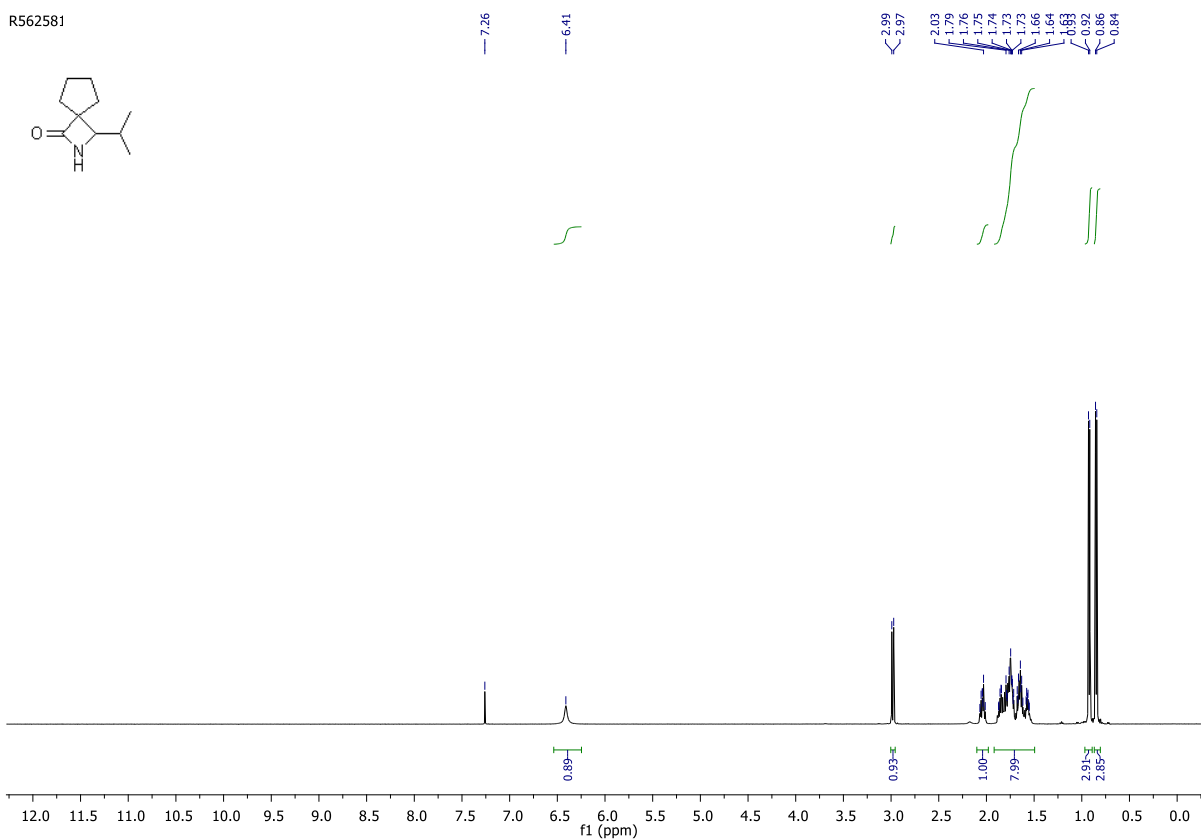
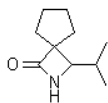
2.17*HCl (¹³C ЯМР, 126 МГц, D₂O)

R698396_t_C13.1.fid



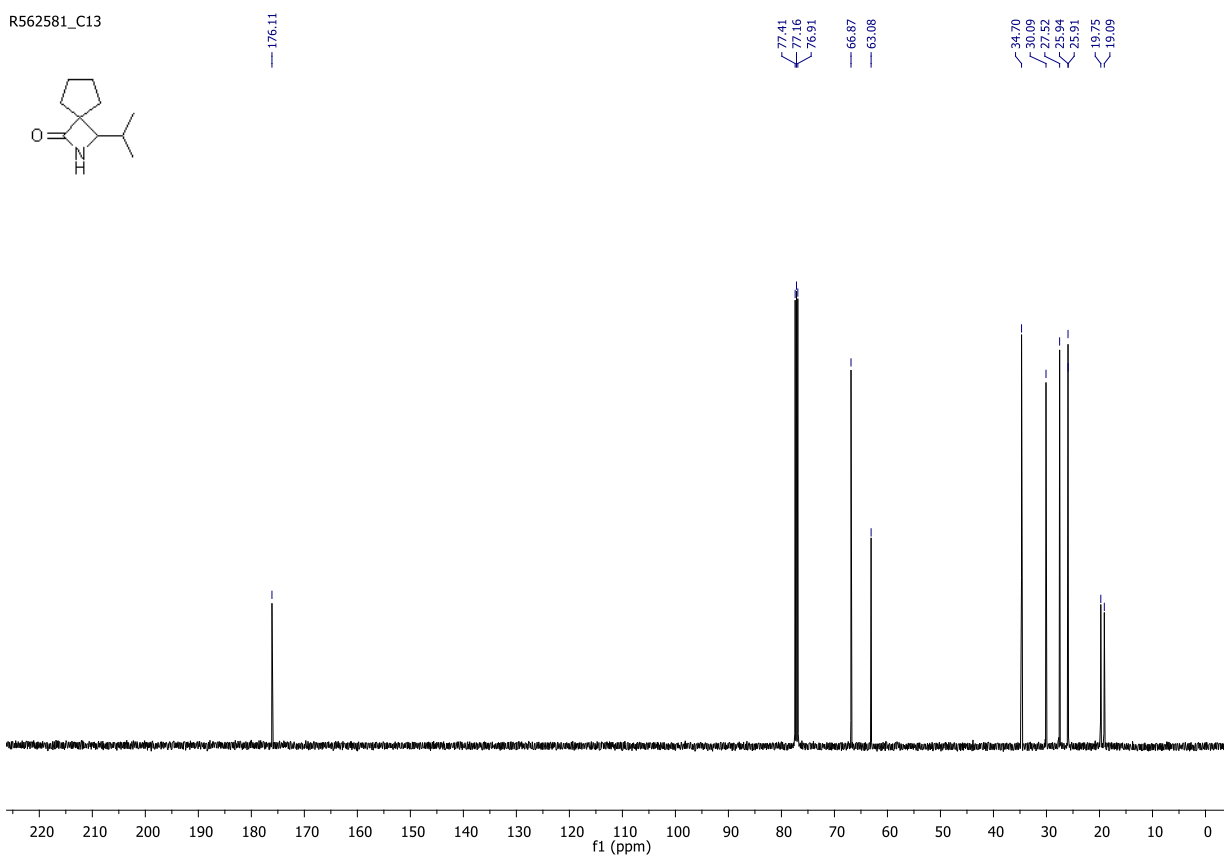
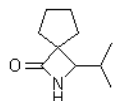
3.5a (¹H ЯМР, 500 МГц, CDCl₃)

R562581



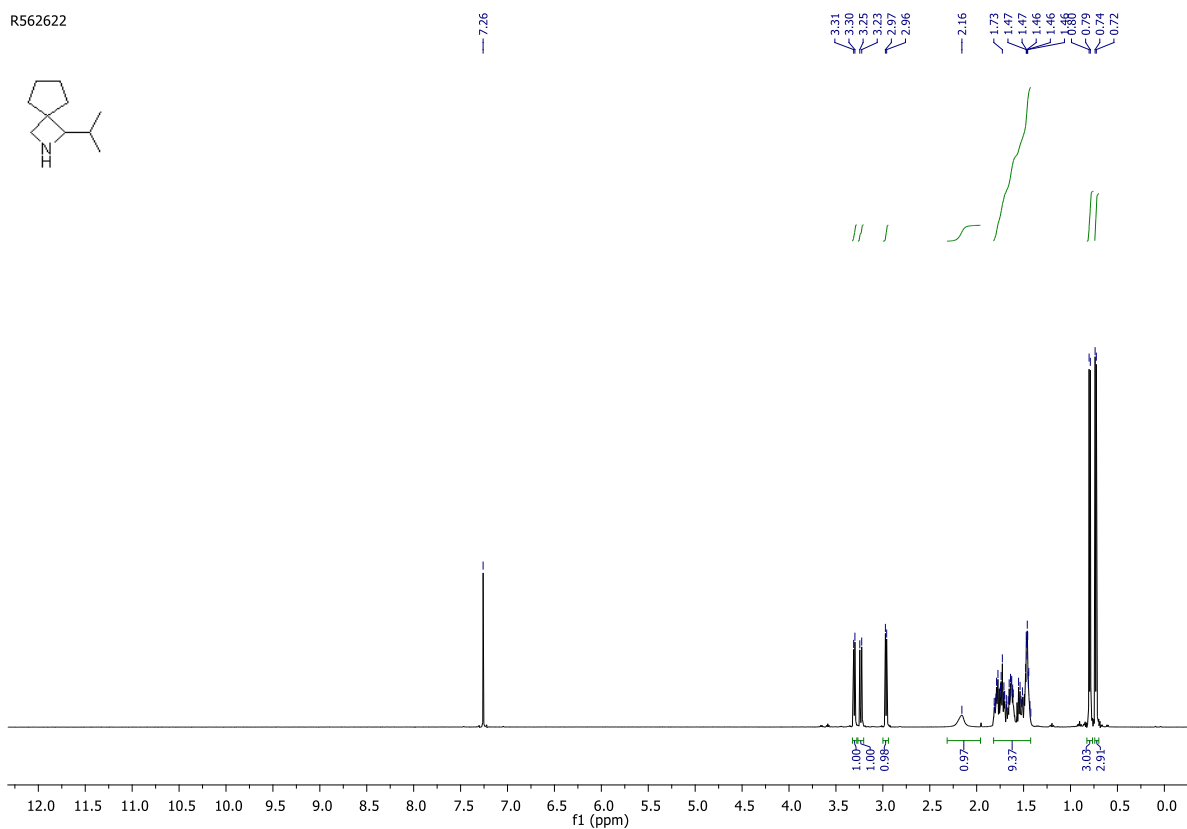
3.5a (¹³C ЯМР, 126 МГц, CDCl₃)

R562581_C13



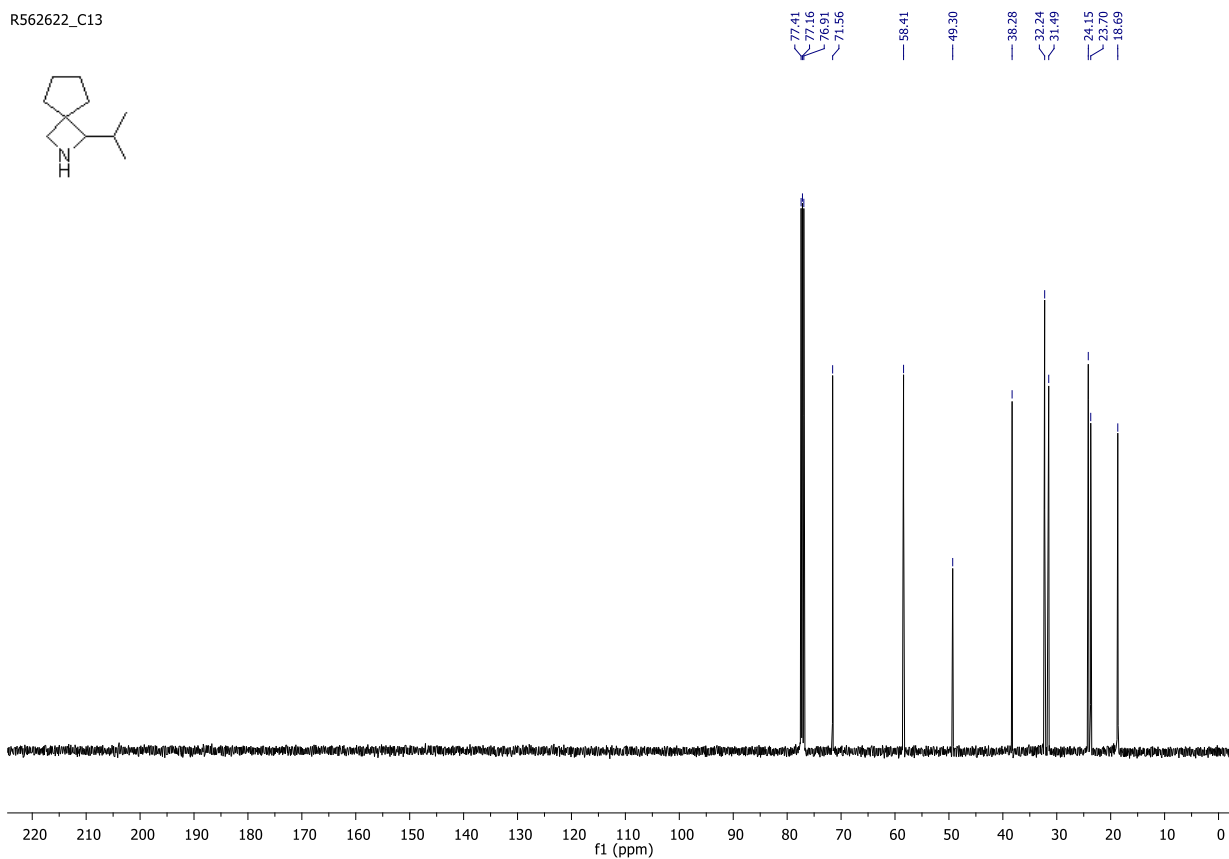
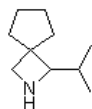
3.5ar (^1H ЯМР, 500 МГц, CDCl_3)

R562622



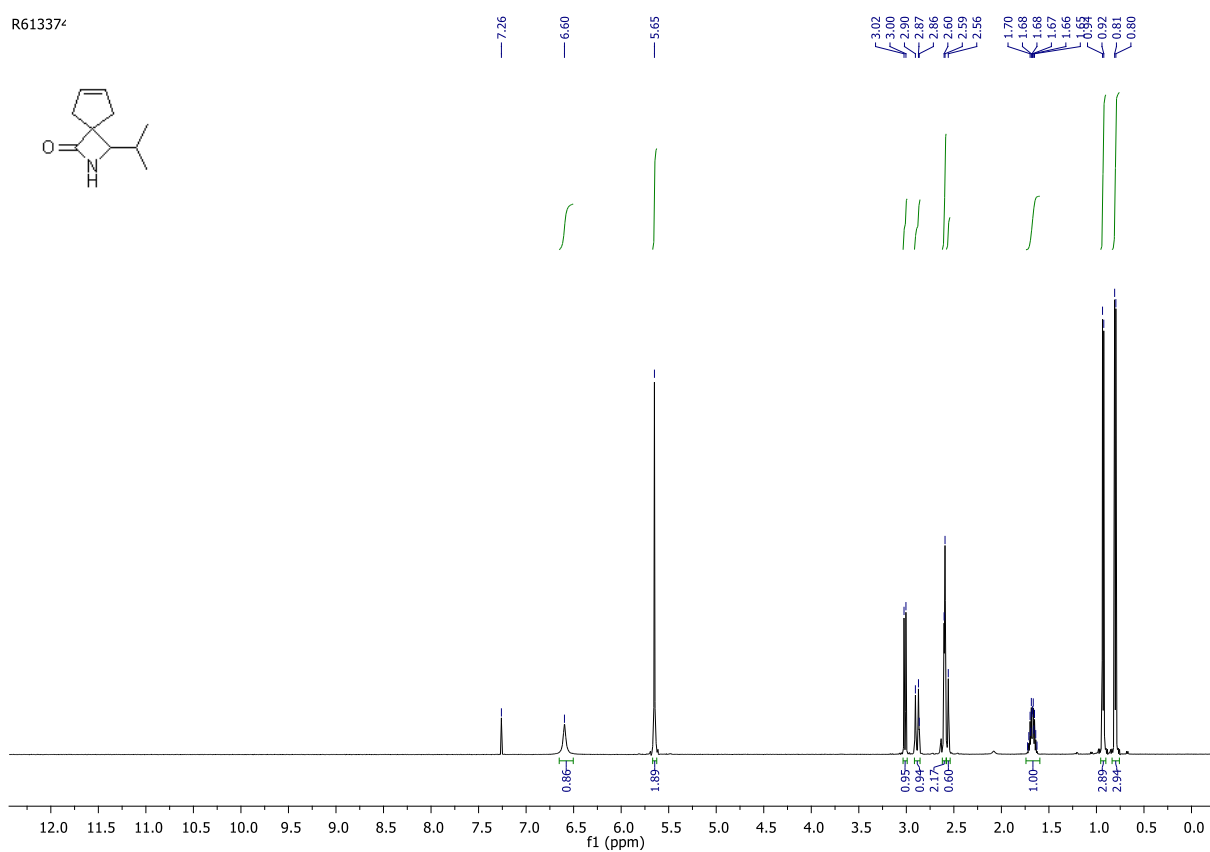
3.5ar (^{13}C ЯМР, 126 MHz, CDCl_3)

R562622_C13



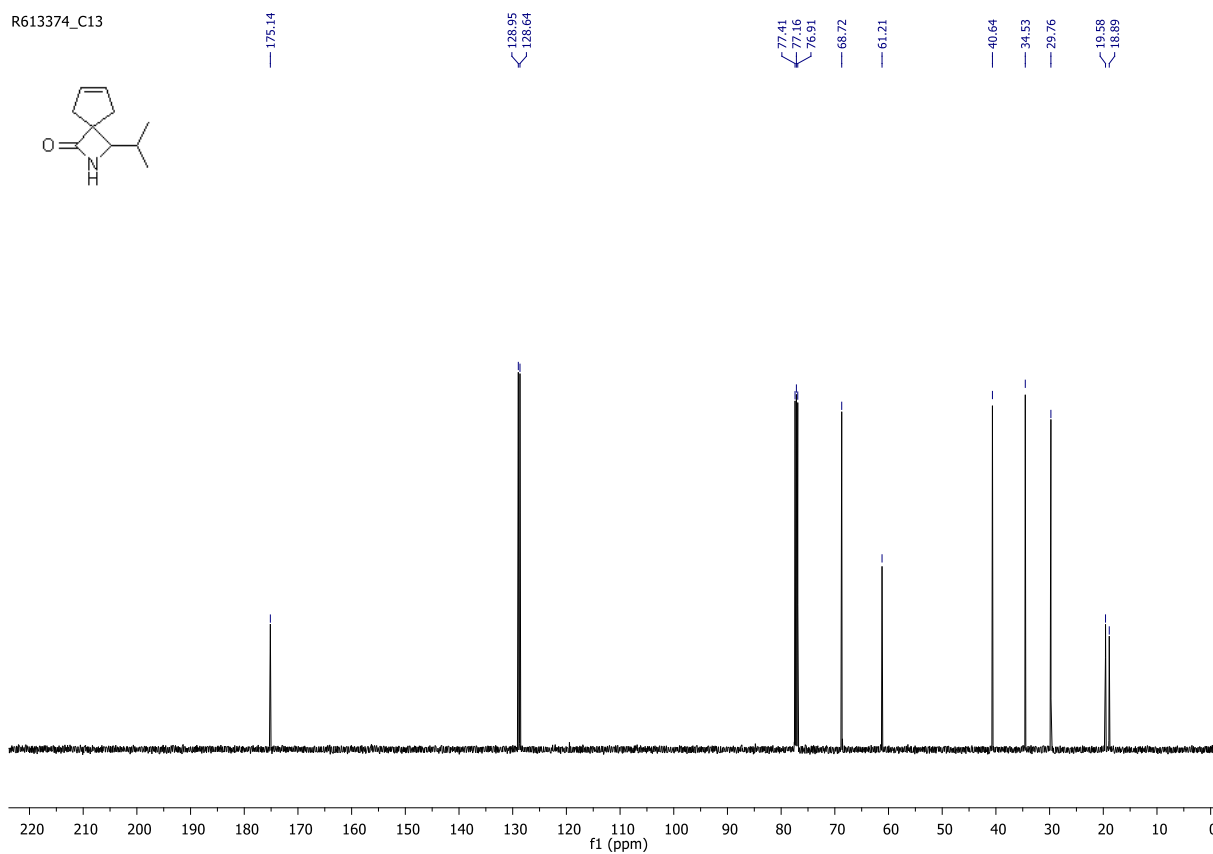
3.6a (¹H ЯМР, 500 МГц, CDCl₃)

R613374

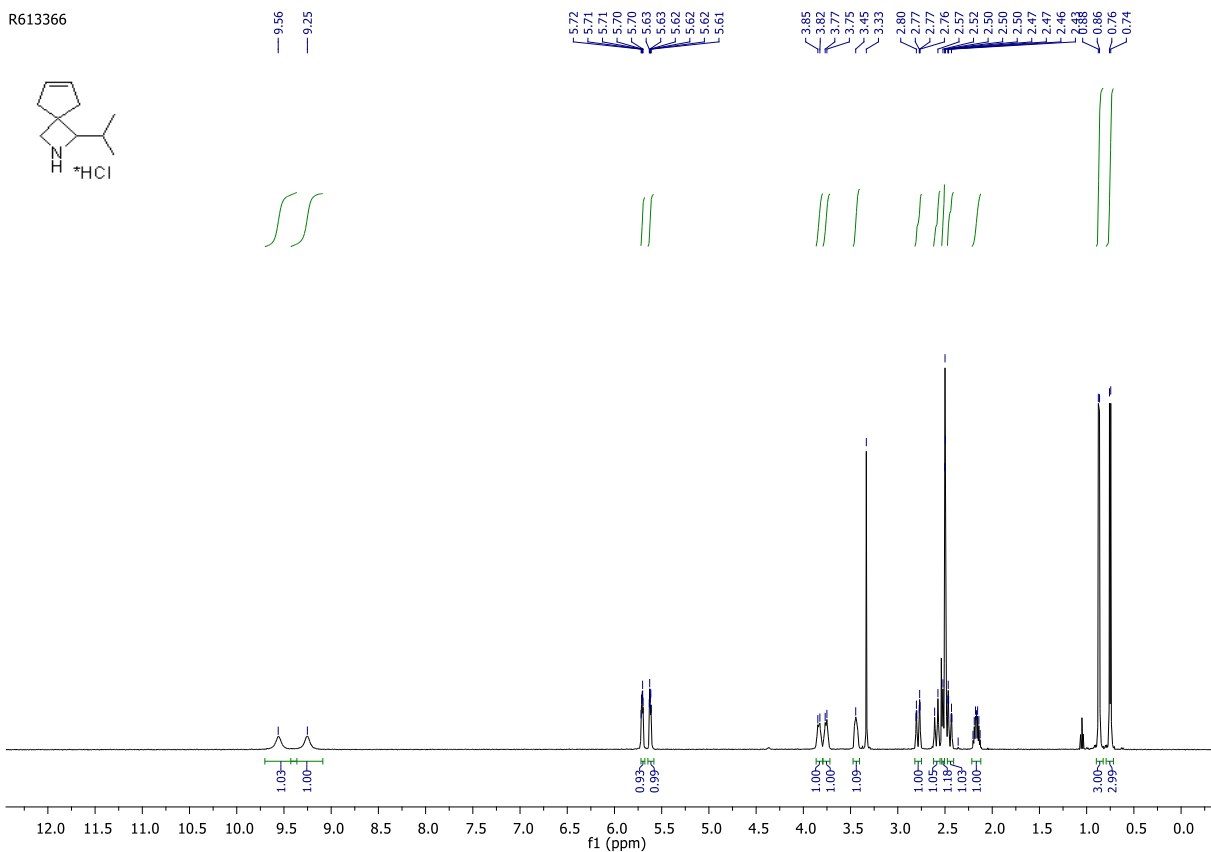


3.6a (¹³C ЯМР, 126 MHz, CDCl₃)

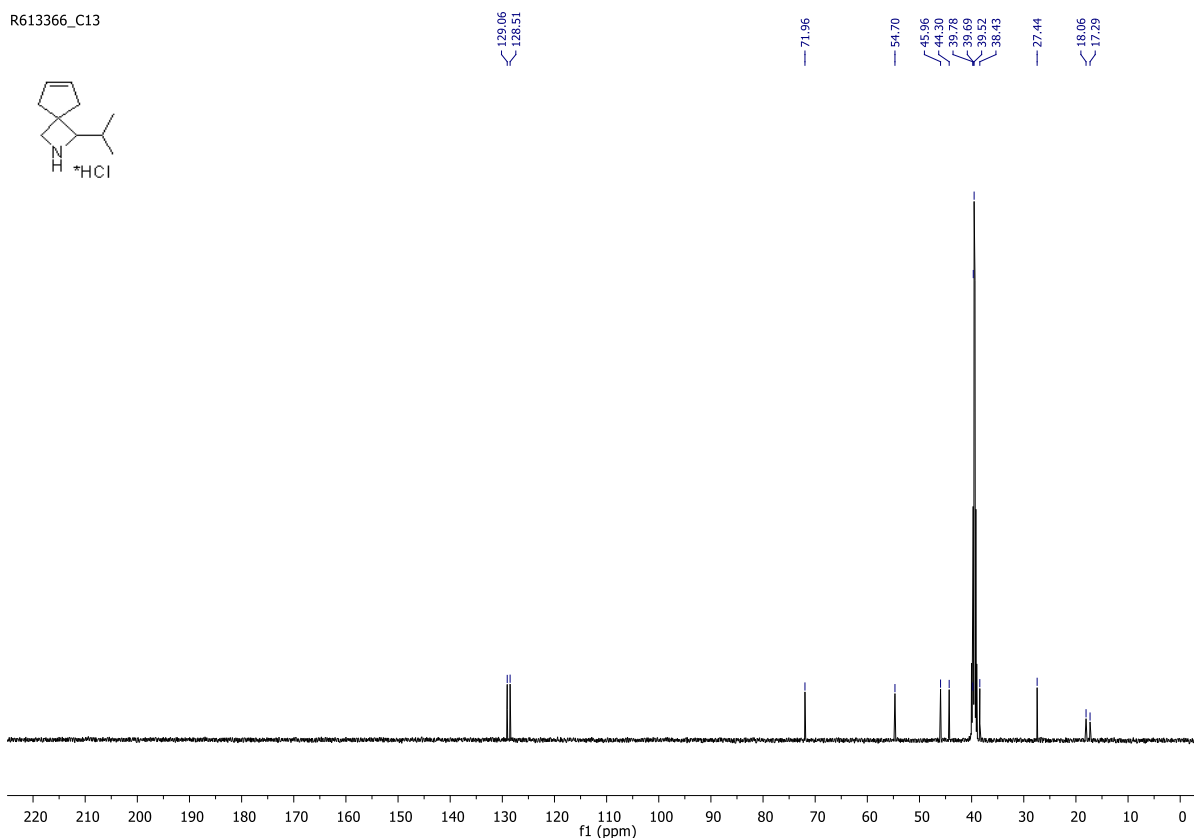
R613374_C13



3.6ar*HCl (¹H ЯМР, 500 МГц, DMSO[D₆])

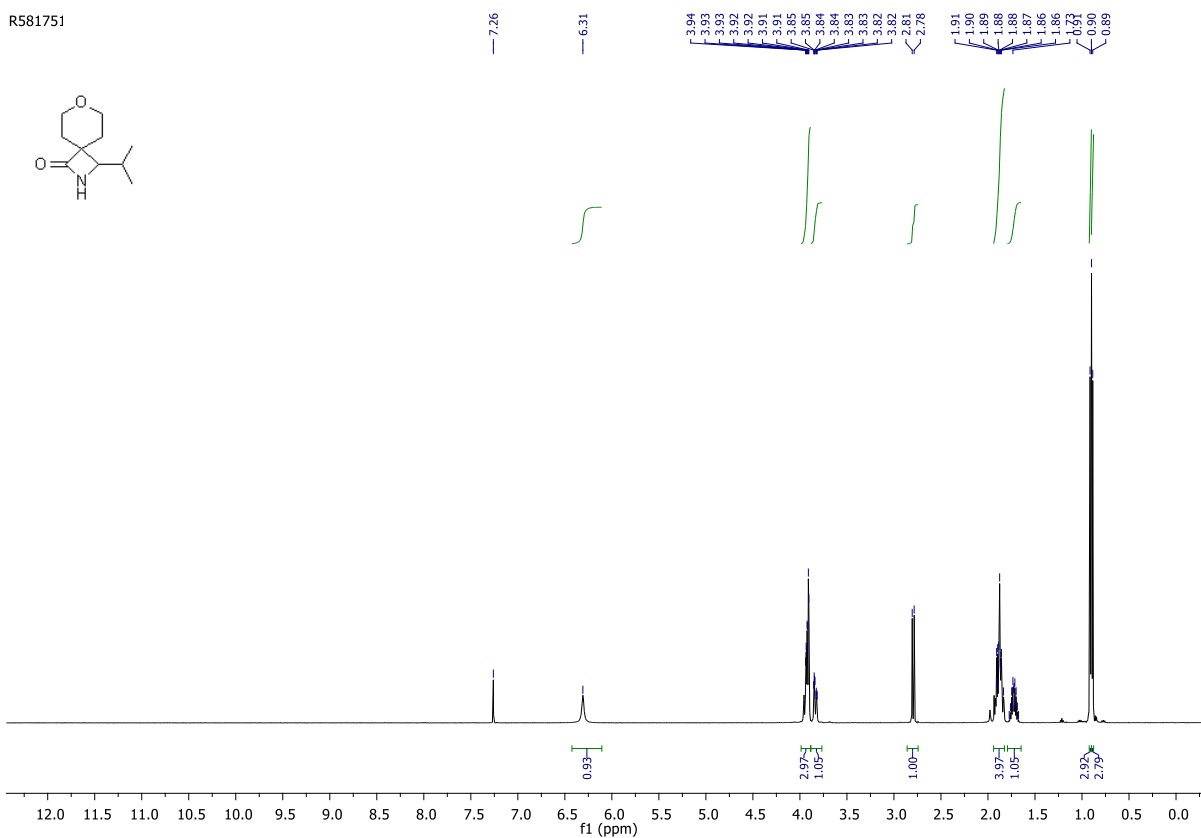


3.6ar*HCl (¹³C ЯМР, 126 МГц, DMSO[D₆])



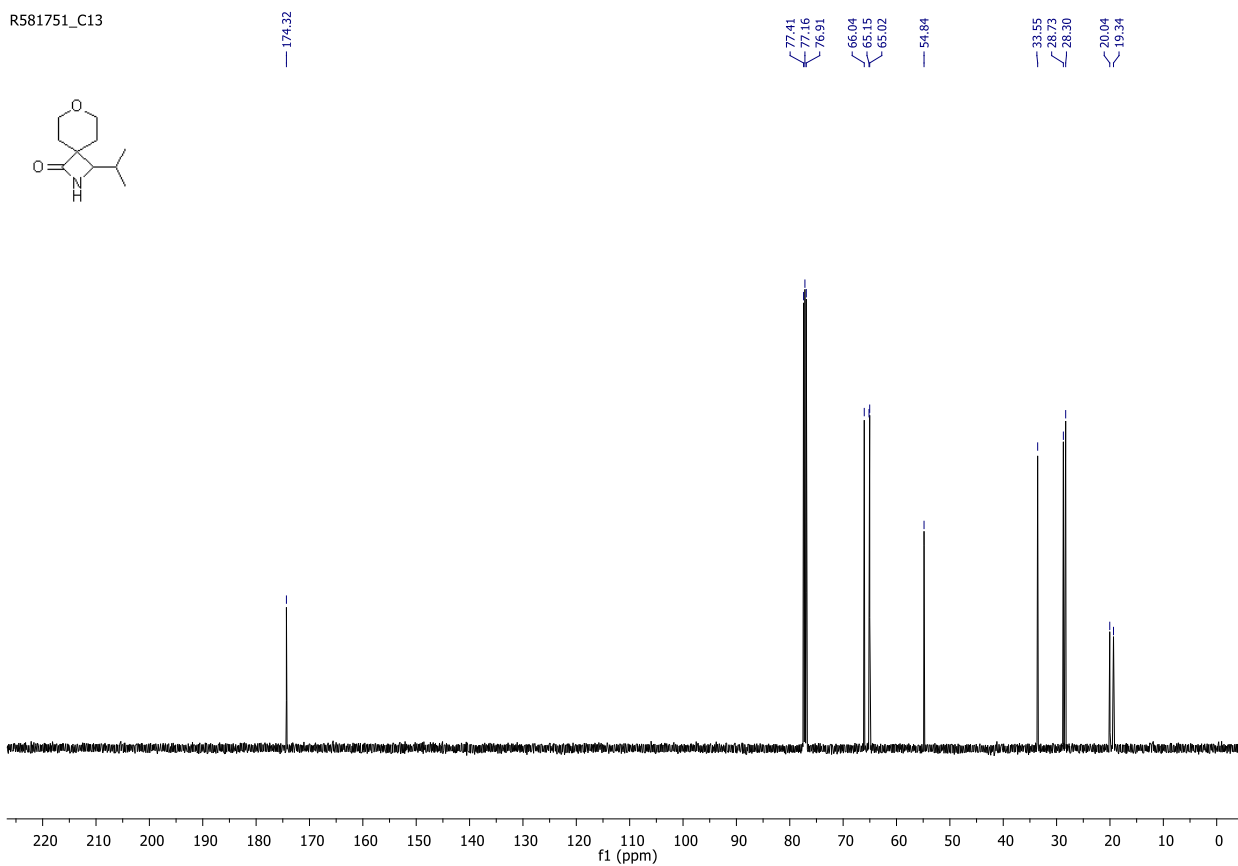
3.10a (¹H ЯМР, 500 МГц, CDCl₃)

R581751

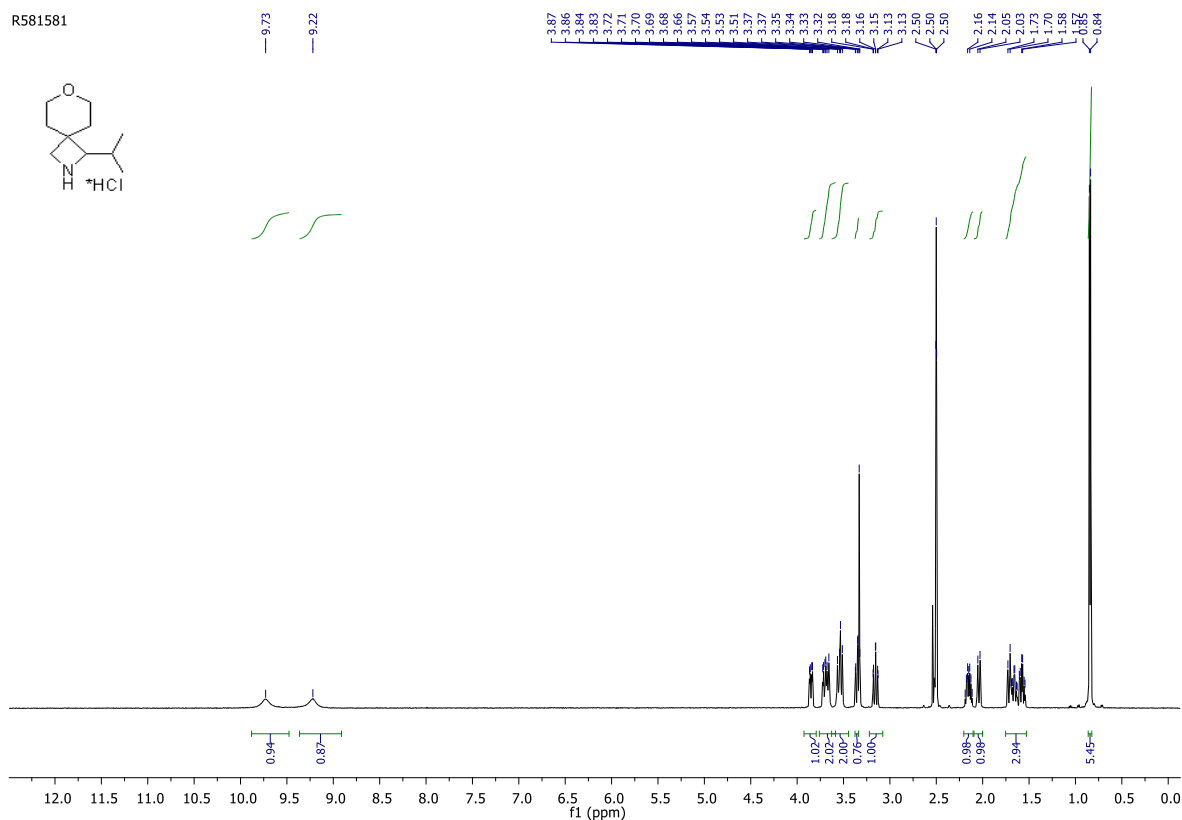


3.10a (¹³C ЯМР, 126 МГц, CDCl₃)

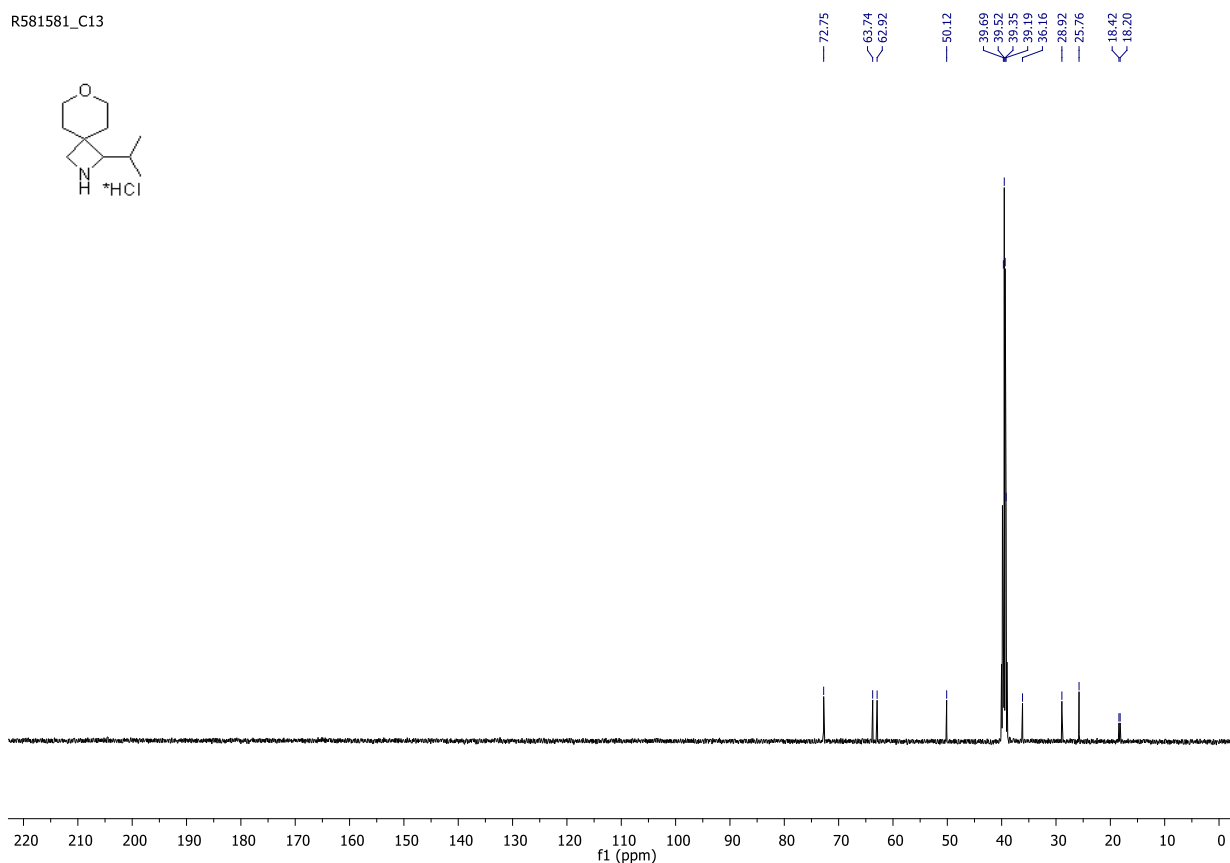
R581751_C13



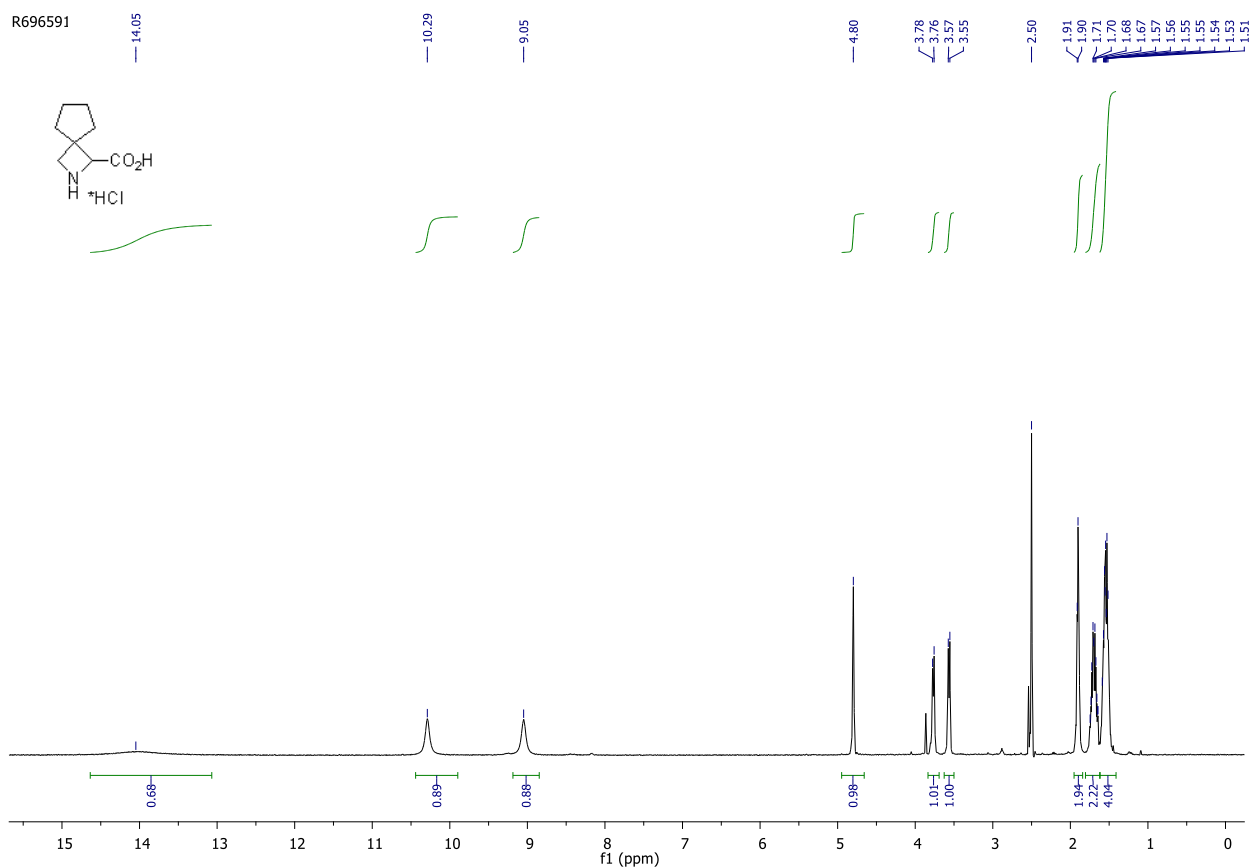
3.10ar*HCl (¹H ЯМР, 500 МГц, DMSO[D₆])



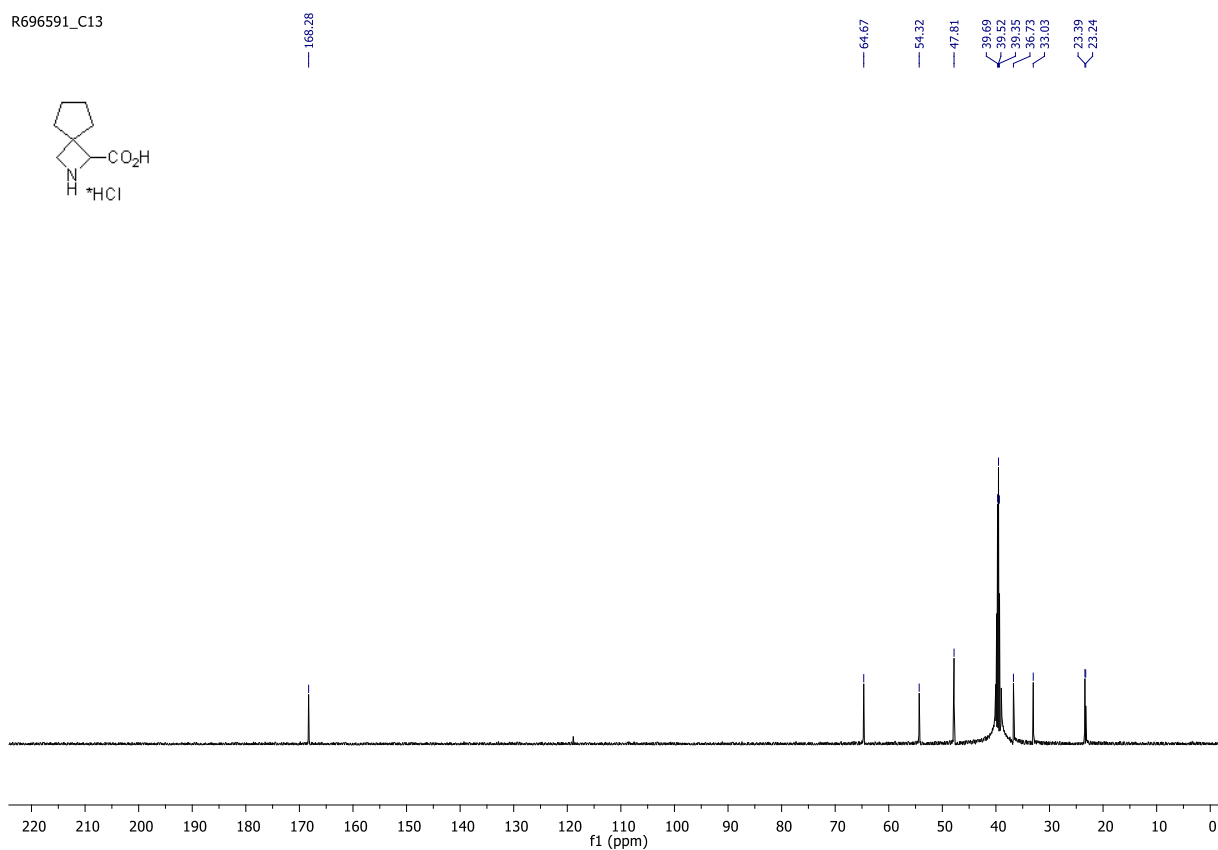
3.10ar*HCl (¹³C ЯМР, 126 МГц, DMSO[D₆])



3.20*HCl (¹H ЯМР, 500 МГц, DMSO[D₆])

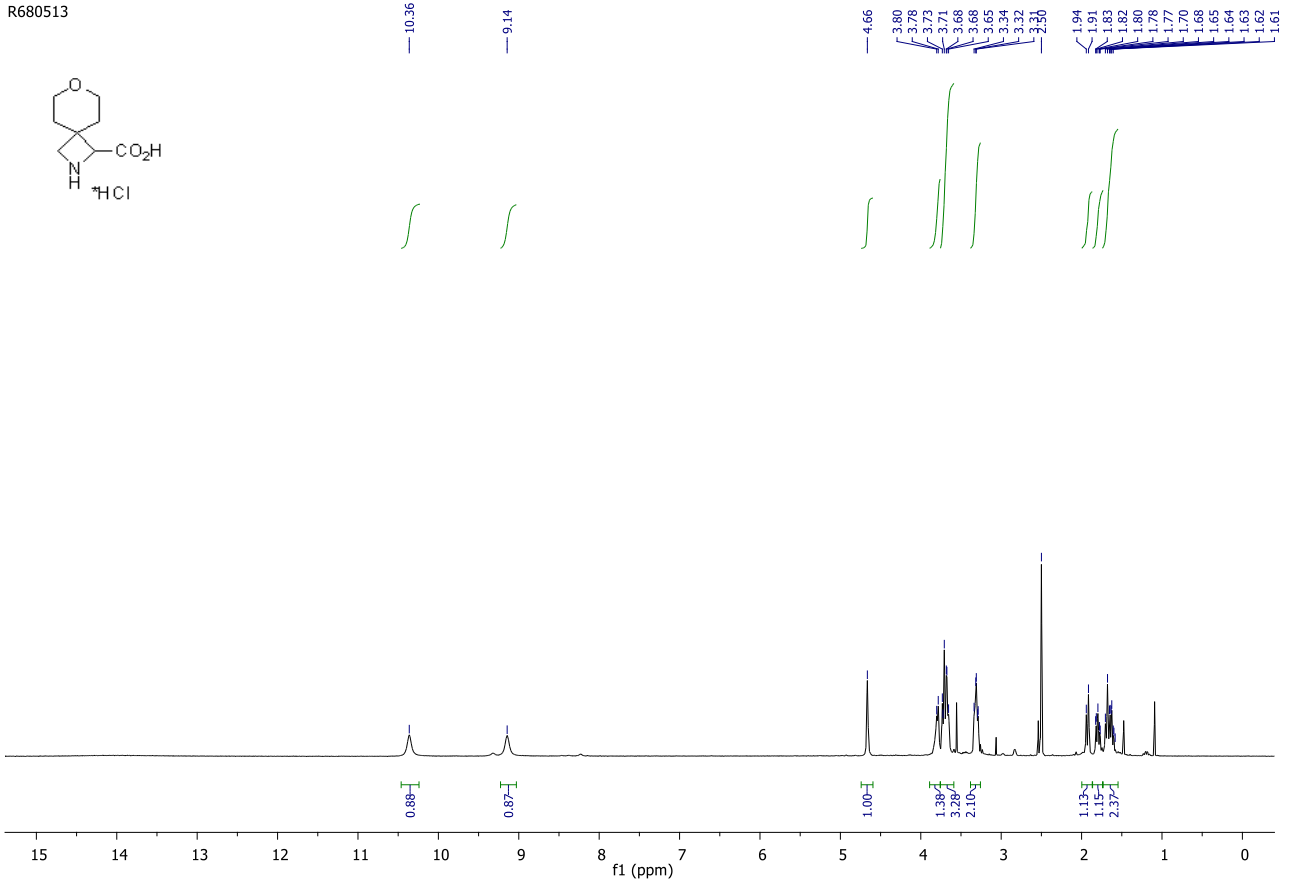


3.20*HCl (¹³C ЯМР, 126 МГц, DMSO[D₆])



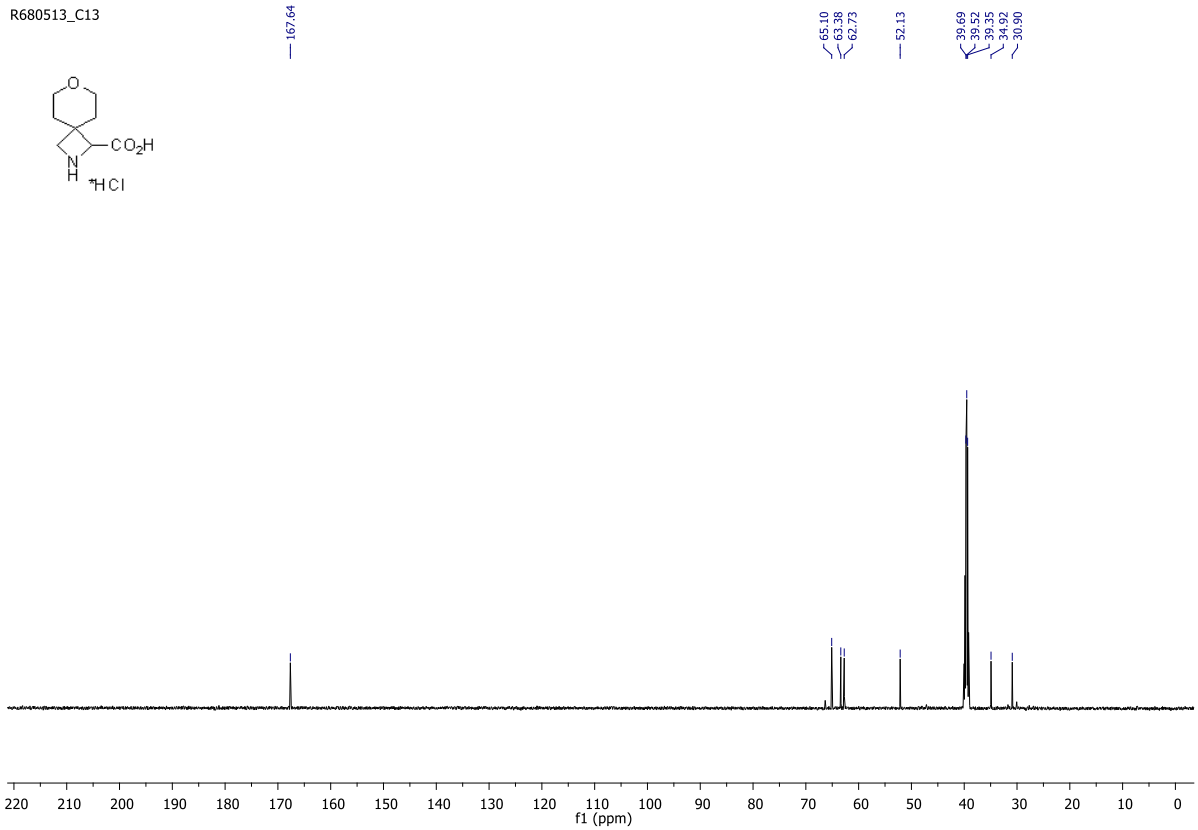
R680513

3.22*HCl (¹H ЯМР, 500 МГц, DMSO[D₆])

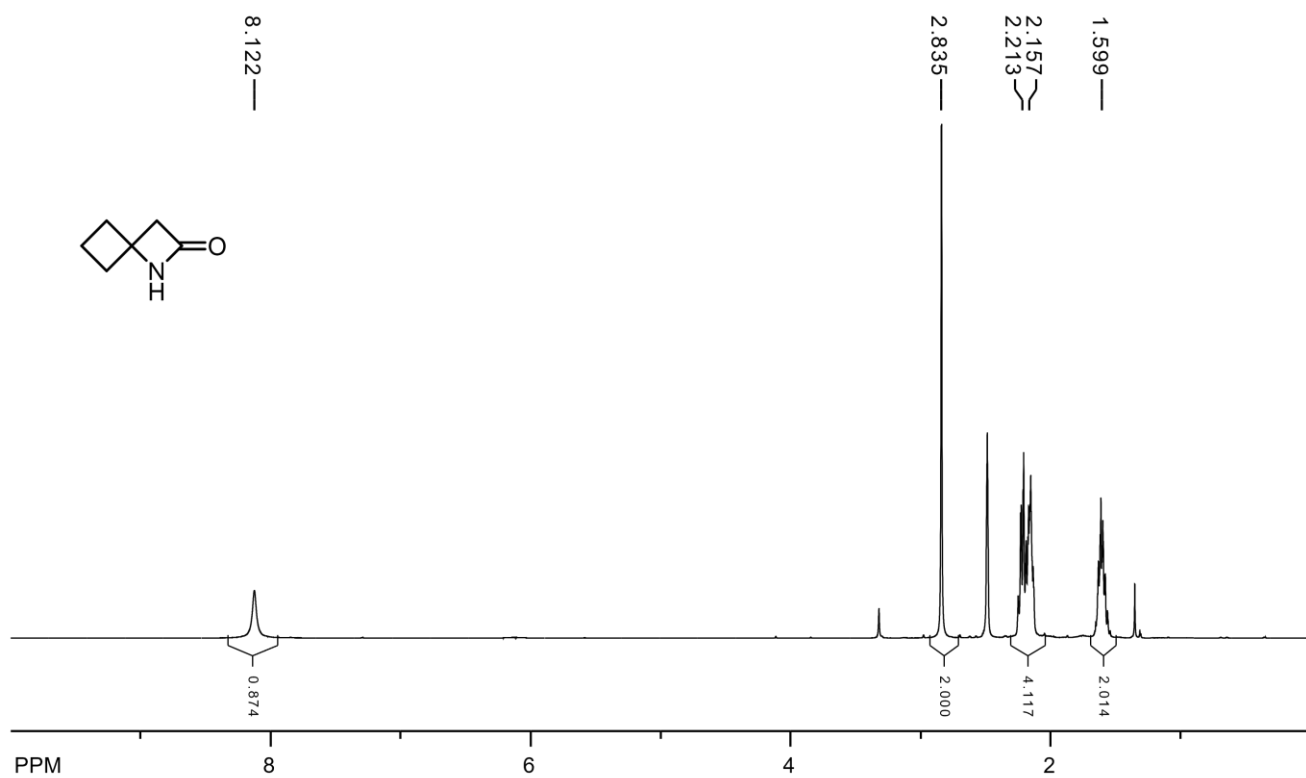


3.22*HCl (¹³C ЯМР, 126 МГц, DMSO[D₆])

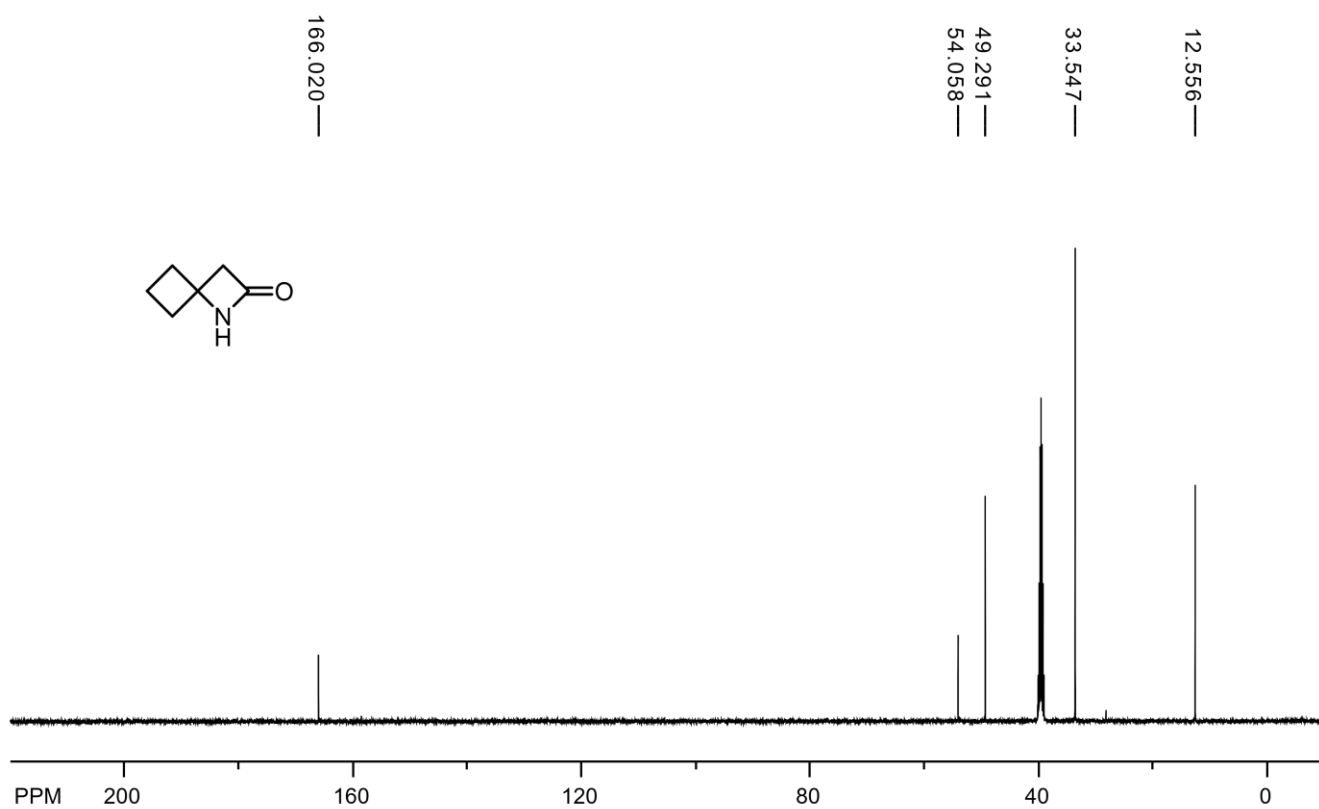
R680513_C13



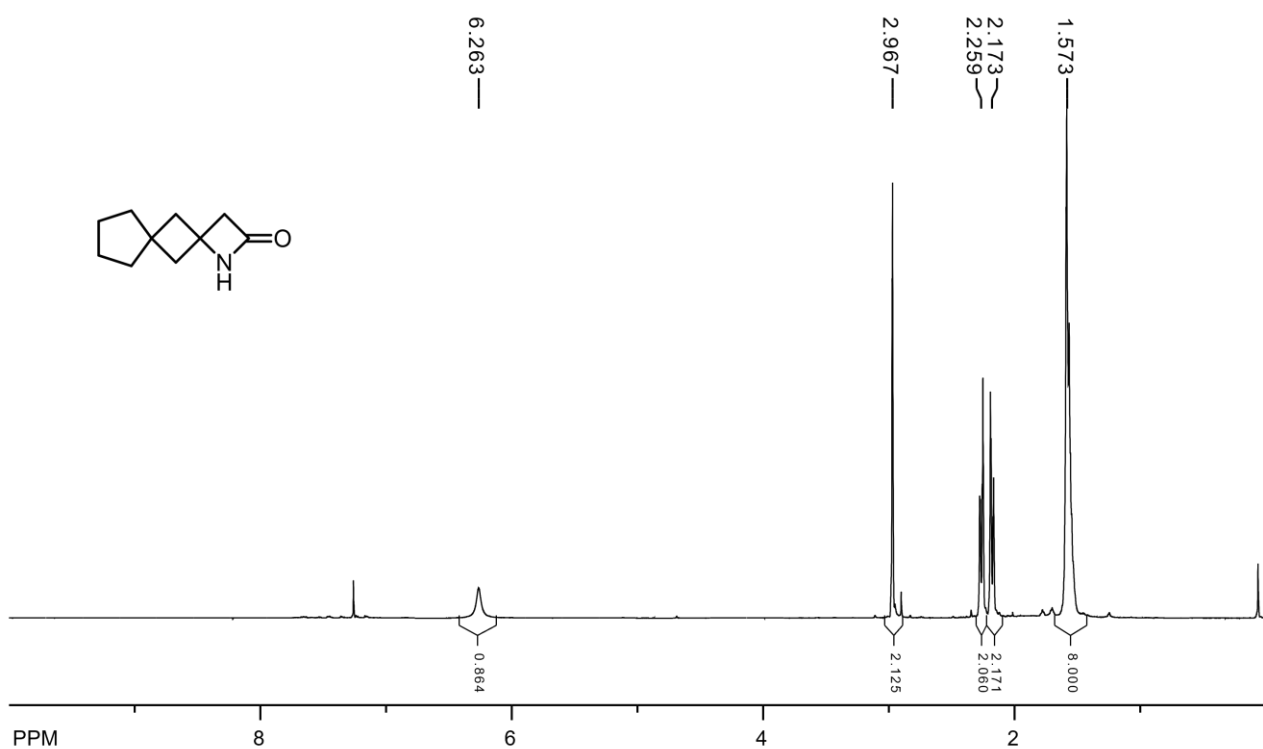
4.1 (¹H ЯМР, 500 МГц, DMSO[D₆])



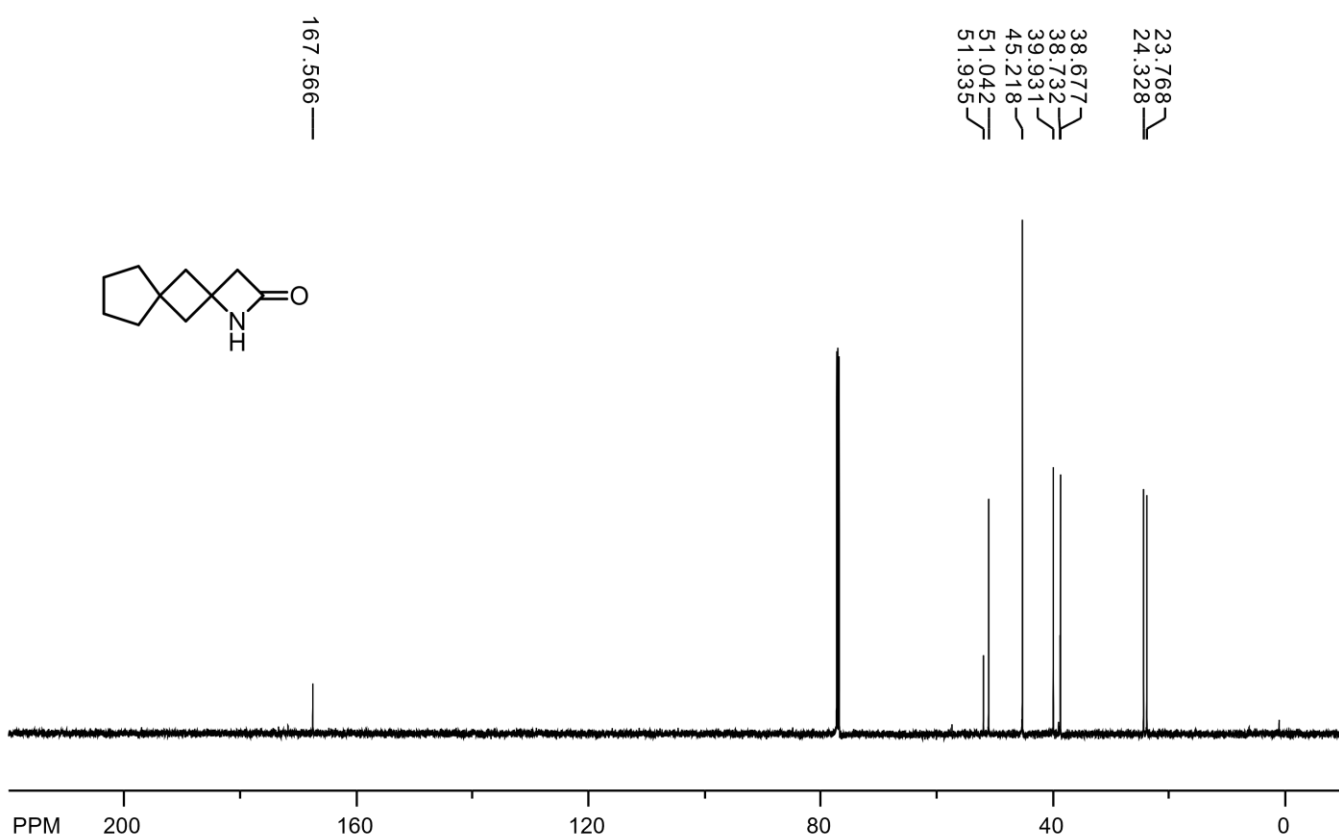
4.1 (¹³C ЯМР, 126 МГц, DMSO[D₆])



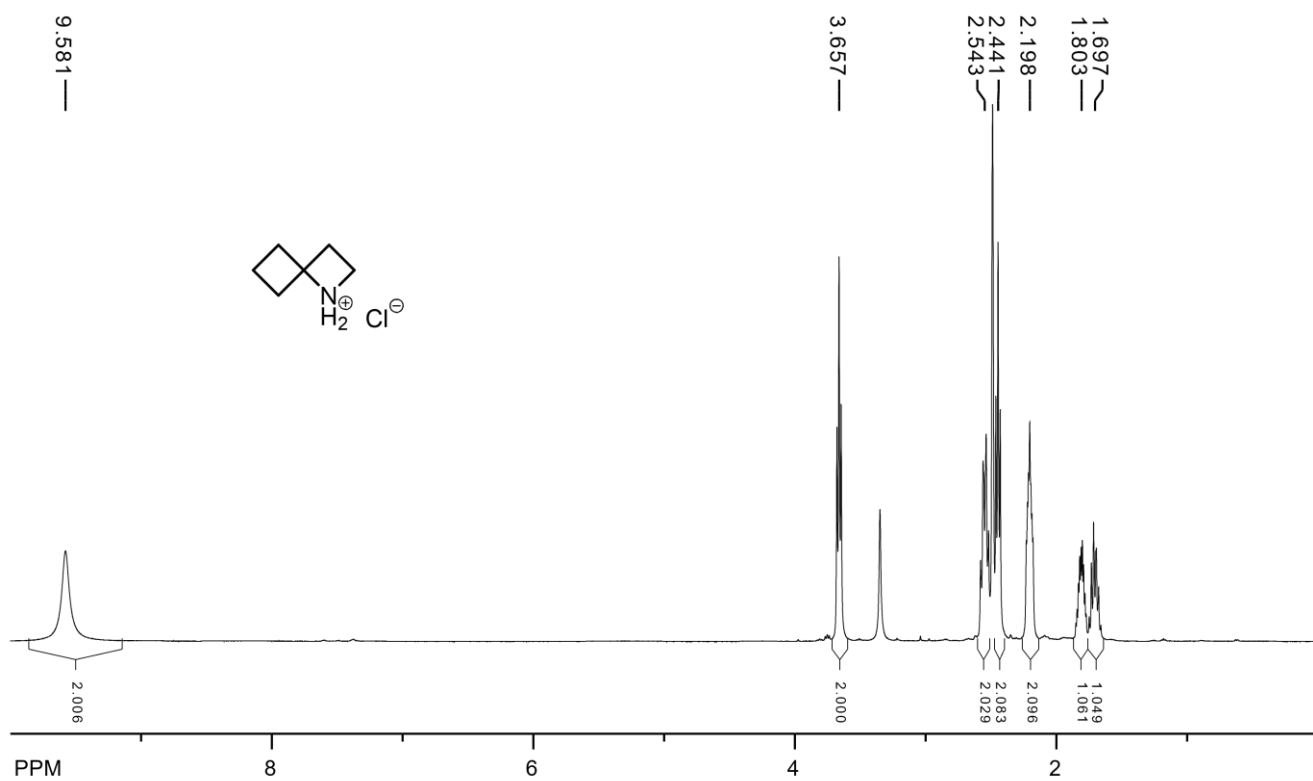
4.7 (^1H ЯМР, 500 МГц, CDCl_3)



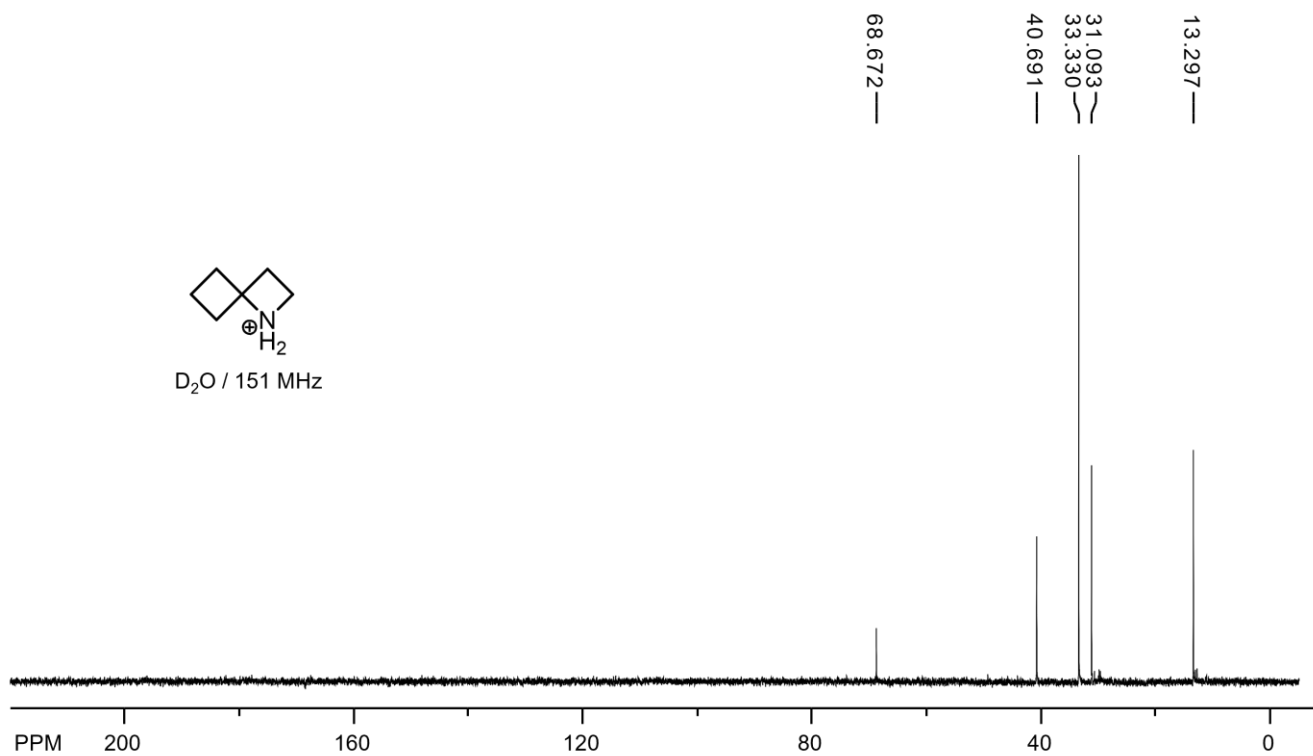
4.7 (^{13}C ЯМР, 126 MHz, CDCl_3)



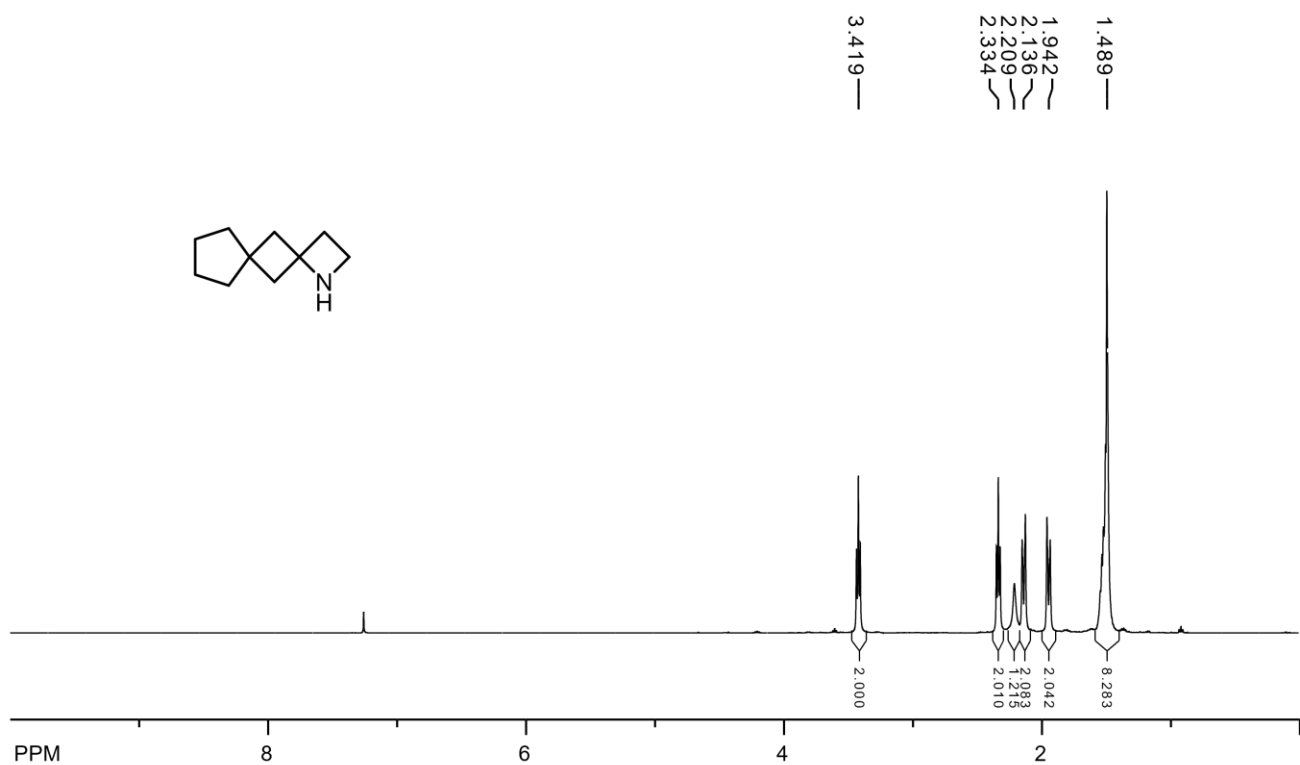
4.1a*HCl (¹H ЯМР, 500 МГц, DMSO[D₆])



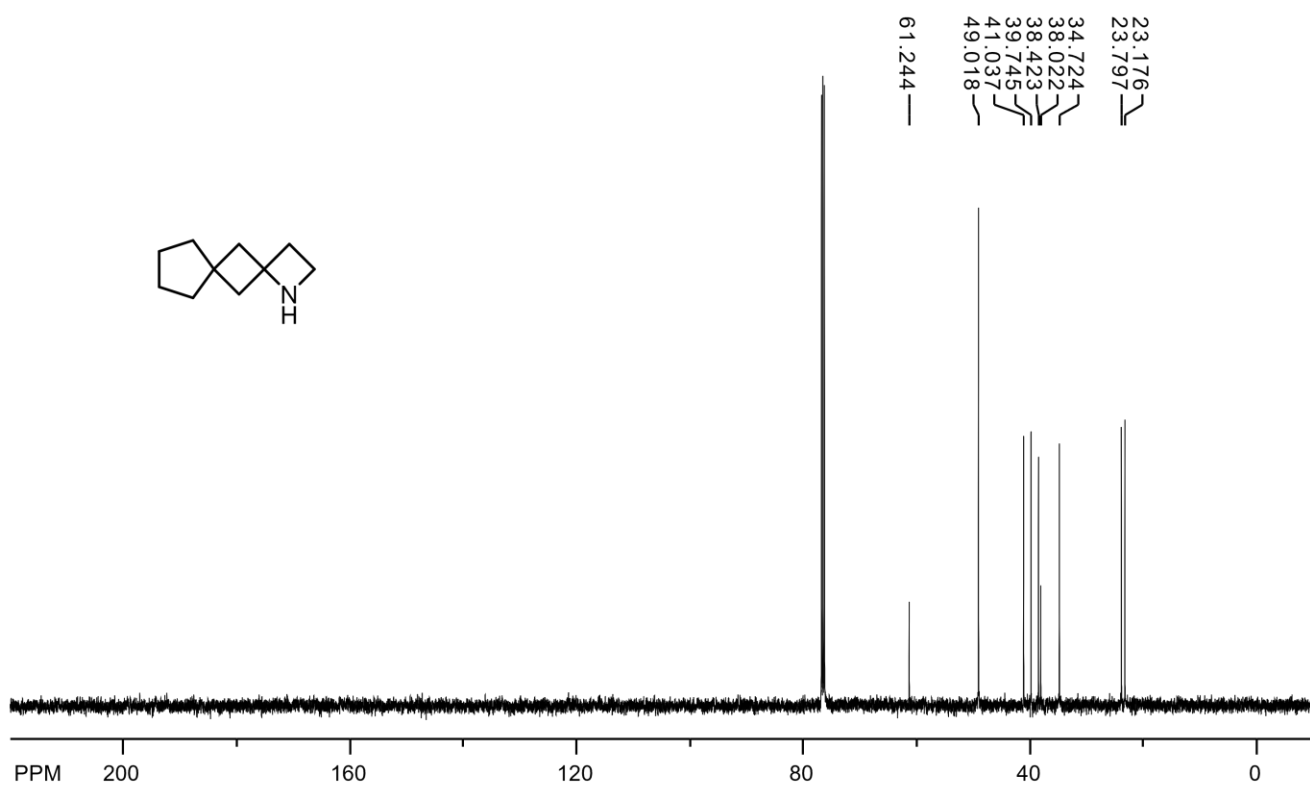
4.1a*HCl (¹³C ЯМР, 151 МГц, D₂O)



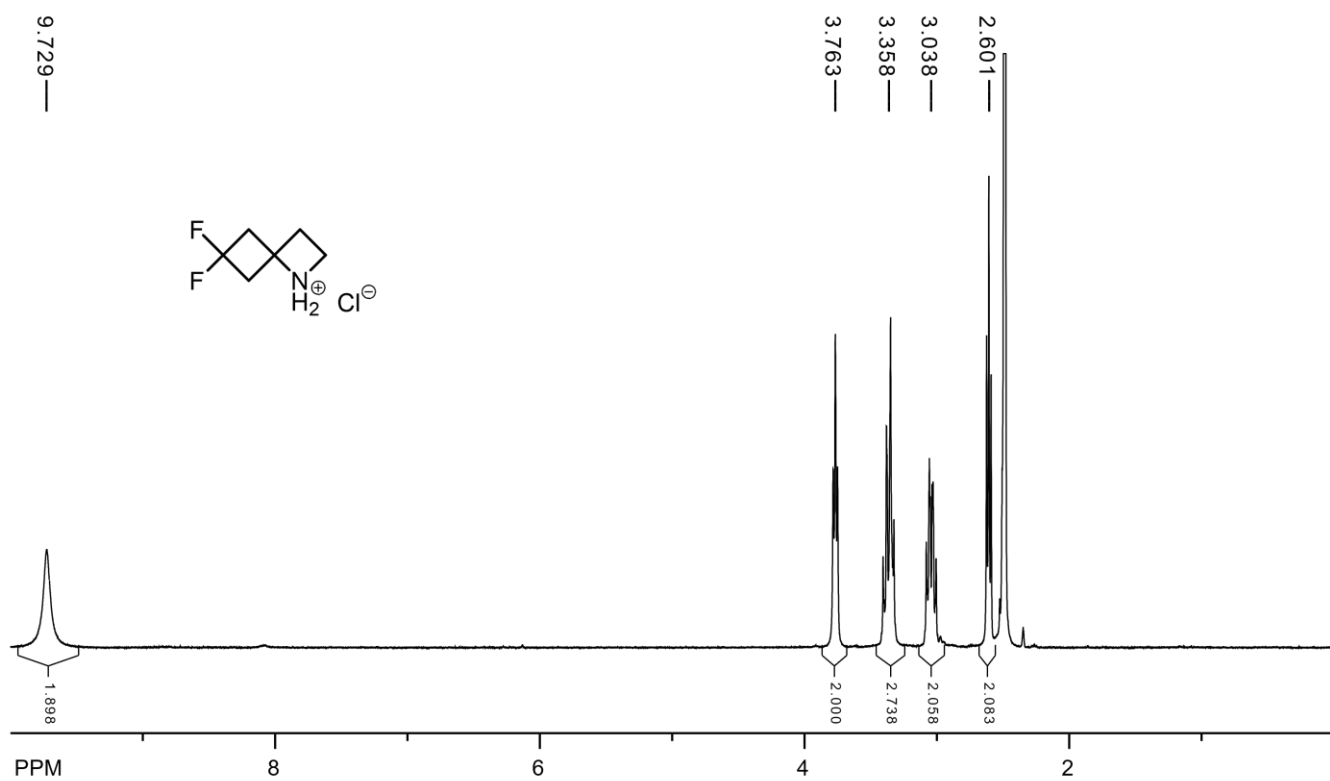
4.7a (¹H ЯМР, 500 МГц, CDCl₃)



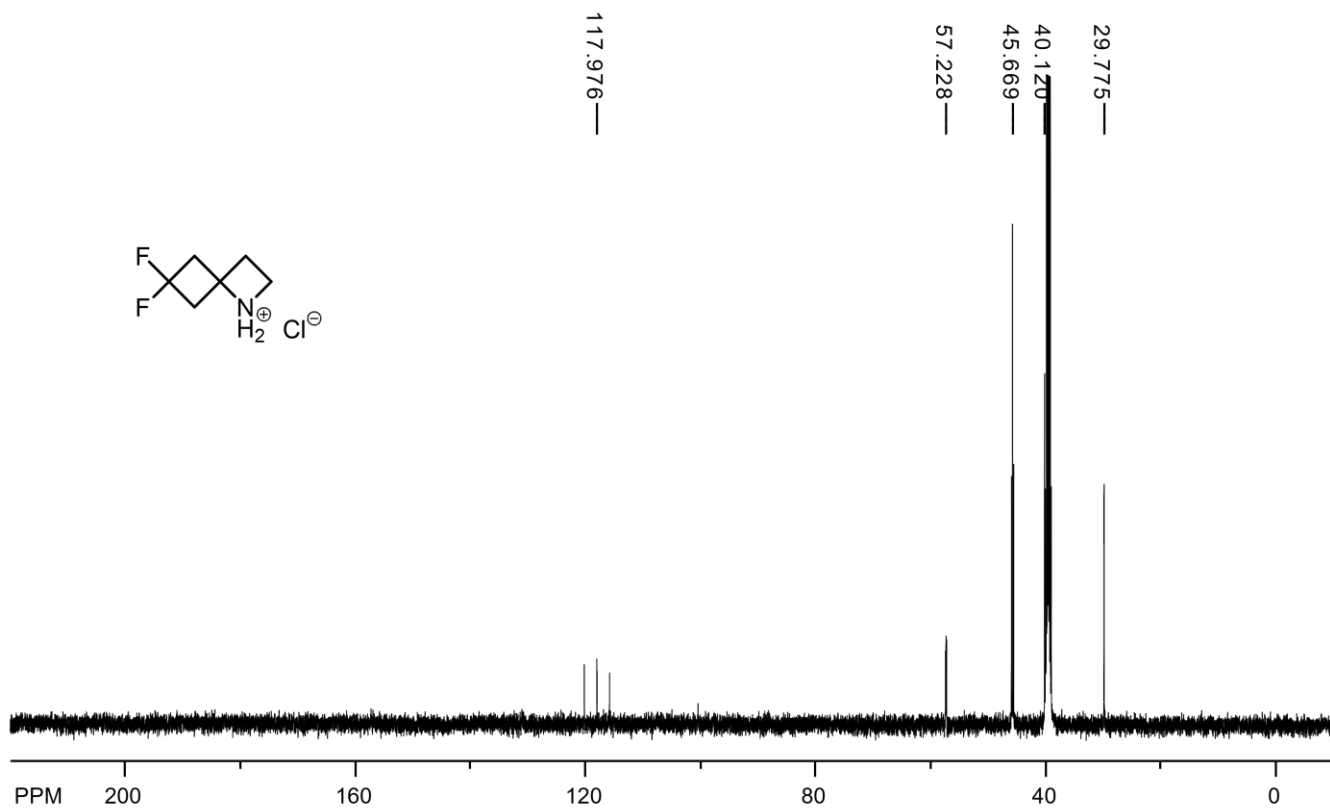
4.7a (¹³C ЯМР, 126 MHz, CDCl₃)



4.51*HCl (¹H ЯМР, 500 МГц, DMSO[D₆])



4.51*HCl (¹³C ЯМР, 151 МГц, DMSO[D₆])



4.51*HCl (^{19}F ЯМР, 376 МГц, DMSO[D₆])

