

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292779** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.13

(22) Дата подачи заявки
2021.03.31

(51) Int. Cl. *C07D 403/12* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-ГЕТЕРОАРИЛАЛКИЛ-2-(ГЕТЕРОЦИКЛИЛ И ГЕТЕРОЦИКЛИЛМЕТИЛ)АЦЕТАМИДА

(31) 63/002,727

(32) 2020.03.31

(33) US

(86) PCT/US2021/025231

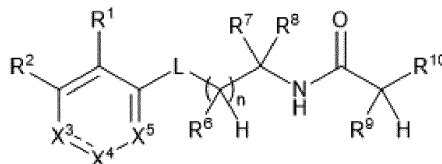
(87) WO 2021/202781 2021.10.07

(71) Заявитель:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:
**Черуваллатх Зачариа, Грин Джейсон,
Джонсон Бен, Джонс Бенджамин,
Шляйхер Кристин, Сунь Хойкай, Тан
Миннам (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении раскрыты соединения формулы 1



и их фармацевтически приемлемые соли, где L, n, R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X³, X⁴ и X⁵ определены в данной спецификации. Данное изобретение также относится к материалам и способам получения соединений формулы 1, к фармацевтическим композициям, которые их содержат, и к их применению для лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с SSTR4.

A1

202292779

202292779

A1

**ПРОИЗВОДНЫЕ N-ГЕТЕРОАРИЛАЛКИЛ-2-(ГЕТЕРОЦИКЛИЛ И
ГЕТЕРОЦИКЛИЛМЕТИЛ)АЦЕТАМИДА****ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

[0001] Данное изобретение относится к производным N-гетероарилалкил-2-(гетероциклил и гетероциклилметил)ацетамида, которые являются модуляторами рецептора соматостатина 4 (SSTR4), к фармацевтическим композициям, которые их содержат, и к их применению для лечения заболеваний, нарушений и состояний, связанных с SSTR4, включая болезнь Альцгеймера.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рецептор соматостатина 4 (SSTR4) представляет собой рецептор, связанный с G-белком, для пептида соматостатина. SSTR4 связан с Gi, ингибирующим G-белком, который подавляет выработку циклического АМФ. SSTR4 в большом количестве экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС) и в меньшей степени в ганглиях задних корешков и кишечнике. См. M.A. Meyer, "Highly Expressed Genes within Hippocampal Sector CA1: Implications for the Physiology of Memory," *Neurology International* 6(2):5388 (2014). SSTR4 высоко консервативен среди разных видов. Например, последовательности белка SSTR4 человека, мыши и крысы имеют более 87% идентичности на уровне аминокислот. Данные факторы преобладающей экспрессии в головном мозге и высокая степень гомологии последовательностей у разных видов свидетельствуют о том, что SSTR4 играет важную роль в физиологии.

[0003] Эксперименты с использованием технологии bacTRAP показывают, что SSTR4 имеет наиболее сильную экспрессию в пирамидных нейронах коры головного мозга и в области CA1 гиппокампа. Эта экспрессия ЦНС сохраняется у людей, приматов и мышей. Гиппокамп важен для обучения и памяти. См. L.R. Squire и A.J. Dedie, "Conscious and Unconscious Memory Systems," *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7:a021667 (2015). В самом деле, область CA1 гиппокампа представляет собой последнюю станцию в трисинаптическом контуре, который управляет обучением. Этот контур начинается в энторинальной коре головного мозга, которая также содержит SSTR4, распространяется в зубчатую извилину, затем в CA3 и, наконец, достигает области CA1 гиппокампа. CA1 выходит из гиппокампа через подушковидный мицелий. Этот контур кодирует все типы информации из внешнего мира, чтобы создавать воспоминания и изучать новые знания.

[0004] Болезнь Альцгеймера характеризуется дегенерацией нейронов в этой цепи, в основном в энторинальной коре и области CA1 гиппокампа. См. A. Serrano-Pozo *et al.*, "Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease," *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 1:a006189 (2011). Кроме того, sst4 гиппокампа, по-видимому, выборочно контролирует использование когнитивных стратегий, переключаясь с множественных ассоциаций на основе гиппокампа на простые поведенческие реакции на основе стриатума. См. F. Gastambide *et al.*, "Hippocampal SSTR4 Somatostatin Receptors Control the Selection of

Memory Strategies,” *Psychopharmacology (Berl)* 202(1-3):153-63 (2009). Это открытие обеспечивает прочную основу для применения агонистов SSTR4 в качестве фармакологического подхода для улучшения обучения на основе стриатума. (*там же*).

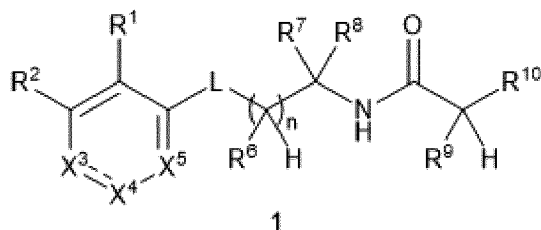
[0005] Более того, недавние исследования также указывают на гиперактивность гиппокампа как на главную движущую силу прогрессирования заболевания, а также на ухудшение когнитивных способностей у пациентов с болезнью Альцгеймера. См. M.A. Busche *et al.*, “Decreased Amyloid- β and Increased Neuronal Hyperactivity by Immunotherapy in Alzheimer’s Models,” *Nature Neuroscience* 18(12):1725-27 (2015); *также см.* K. Yamamoto *et al.*, “Chronic Optogenetic Activation Augments A β Pathology in a Mouse Model of Alzheimer Disease,” *Cell Reports* 11(6):859-65 (2015). Было показано, что активация рецептора SSTR4 играет роль в контроле активности нейронов. См. C. Qiu *et al.*, “Somatostatin Receptor Subtype 4 Couples to the M-Current to Regulate Seizures,” *Journal of Neuroscience* 28(14):3567-76 (2008). Таким образом, агонисты рецептора, вероятно, будут хорошими фармакологическими инструментами для подавления и контроля активности нейронов в коре и гиппокампе.

[0006] Ожидается, что агонисты SSTR4 будут пригодны для лечения болезни Альцгеймера и других расстройств ЦНС, таких как эпилепсия и депрессия.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В данном изобретении предложены производные *N*-гетероарилалкил-2-(гетероциклил и гетероциклилметил)ацетамида и их фармацевтически приемлемые соли. В данном изобретении также предложены фармацевтические композиции, которые содержат производные *N*-гетероарилалкил-2-(гетероциклил и гетероциклилметил)ацетамида и предложено их применение для лечения заболеваний, расстройств и состояний, связанных с SSTR4, включая болезнь Альцгеймера и другие расстройства ЦНС.

[0008] В одном аспекте в данном изобретении предложены соединения формулы 1:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

(a) X^3 выбран из NR^{3N} и O, X^4 представляет собой связь, и X^5 выбран из N и CR^5 ; и R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, которое представляет собой бензол, причем каждый неконденсированный атом углерода в конденсированном кольце является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(b) X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 выбран из N и CR^4 , и X^5 выбран из N и CR^5 ; и

каждый R^1 и R^2 независимо выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; или

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из фурана, пиразола и бензола, где один из атомов азота пиразольного кольца замещен водородом, C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом, и каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

L представляет собой O и n равно 1; или

L представляет собой связь и n равно 0 или 1;

R^{3N} выбран из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{3C} и R^4 независимо выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^5 выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

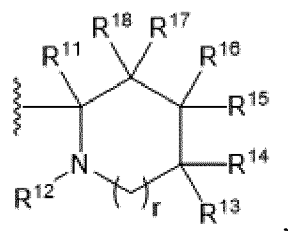
R^6 представляет собой водород; или

R^5 и R^6 вместе образуют этан-1,2-диол, соединяющий в виде мостика атомы углерода, к которым они присоединены;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород, или R^7 и R^8 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкилиден;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^{10} выбран из азетидин-1-илметила, пирролидин-1-илметила и гетероцикла, имеющего формулу:



в которой  указывает точку присоединения, и

г выбран из 0 и 1;

R^{11} представляет собой водород, и R^{12} выбран из водорода и из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, при условии, что R^{12} представляет собой водород, тогда R^1 и R^2 образуют конденсированное кольцо; или

R^{11} и R^{12} вместе образуют пропан-1,3-диол, соединяющий в виде мостика атомы углерода и азота, к которым они соответственно присоединены;

каждый R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, или R^{13} и R^{16} отсутствуют и R^{14} и R^{15} , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, в котором каждый неконденсированный атом углерода является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксильной и цианогруппы; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

каждый R^{17} и R^{18} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

при условии, что соединение формулы 1 не представляет собой:

2-(1-метилпиперидин-2-ил)-*N*-(1-(*m*-толил)циклопропил)ацетамид;

N-(1-(пиридин-3-ил)пентил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(1-(6-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

2-(1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид;

2-(1-метилпиперидин-2-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид;

N-(1-фенилэтил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(1-(3,4-дихлорфенил)пропил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(2-фенилпропан-2-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(1-(4-метилпиридин-2-ил)пропил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид; или

N-(1-(нафталин-1-ил)этил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид.

[0009] В другом аспекте изобретения предложены соединения, которое выбрано из группы соединений, описанных в примерах, и их фармацевтически приемлемые соли.

[0010] В дополнительном аспекте изобретения предложены фармацевтическая композиция, которая включает соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или любое из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущем абзаце; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0011] В дополнительном аспекте изобретения предложены соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль или любое из соединений и фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах, для применения в качестве лекарственного средства.

[0012] В другом аспекте изобретения предложены соединения формулы 1 или его

фармацевтически приемлемая соль или любое из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах, для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с SSTR4.

[0013] В дополнительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с SSTR4.

[0014] В дополнительном аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с SSTR4, способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах.

[0015] В другом аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах, при этом заболевание, расстройство или состояние выбрано из болезни Альцгеймера, депрессии, тревоги, шизофрении, биполярного расстройства, аутизма, эпилепсии, боли и синдрома гиперактивности.

[0016] В дополнительном аспекте изобретения предложено эффективное количество соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или любое из соединений и фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущих абзацах; и по меньшей мере один дополнительный фармакологически активный агент.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] Если не указано иное, в данном описании используются определения, представленные ниже.

[0018] «Замещенный» при использовании в связи с химическим заместителем или фрагментом (например, C₁₋₆-алкильной группой) означает, что один или более атомов водорода в заместителе или фрагменте были заменены одним или несколькими неводородными атомами или группами, при условии что требования валентности соблюдены и что в результате замещения получают химически стабильное соединение.

[0019] «Около» или «приблизительно» при использовании в связи с измеряемой числовой переменной, относится к указанному значению переменной и ко всем значениям переменной, которые находятся в пределах экспериментальной ошибки указанного значения или в пределах ± 10 процентов от указанного значения, в зависимости от того, какое из них является большим.

[0020] «Алкил» относится к насыщенным углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, обычно имеющим определенное число атомов углерода (например, C₁₋₄ алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 4 (т. е. 1, 2, 3 или 4) атомов

углерода, C_{1-6} алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и так далее). Примеры алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пент-1-ил, пент-2-ил, пент-3-ил, 3-метилбут-1-ил, 3-метилбут-2-ил, 2-метилбут-2-ил, 2,2,2-триметилет-1-ил, *n*-гексил и тому подобное.

[0021] «Алкандиил» относится к двухвалентным алкильным группам, где алкил определен выше, и обычно имеет определенное число атомов углерода (например, C_{1-4} алкандиил относится к алкандиильной группе, имеющей от 1 до 4 (то есть 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, C_{1-6} алкандиил относится к алкандиильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода и так далее). Примеры алкандиильных групп включают метилен, этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил, пропан-2,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,1-диил, изобутан-1,3-диил, изобутан-1,1-диил, изобутан-1,2-диил и тому подобное.

[0022] «Алкенил» относится к углеводородным группам с прямой и разветвленной цепью, имеющим одну или более двойных углерод-углеродных связей и обычно имеющим определенное число атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают этенил, 1-пропен-1-ил, 1-пропен-2-ил, 2-пропен-1-ил, 1-бутен-1-ил, 1-бутен-2-ил, 3-бутен-1-ил, 3-бутен-2-ил, 2-бутен-1-ил, 2-бутен-2-ил, 2-метил-1-пропен-1-ил, 2-метил-2-пропен-1-ил, 1,3-бутадиен-1-ил, 1,3-бутадиен-2-ил и тому подобное.

[0023] «Алкинил» относится к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, имеющим одну или более тройных углерод-углеродных связей и обычно имеющим определенное число атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают этинил, 1-пропин-1-ил, 2-пропин-1-ил, 1-бутин-1-ил, 3-бутин-1-ил, 3-бутин-2-ил, 2-бутин-1-ил и тому подобное.

[0024] «Галоген» относится к фтору, хлору, бром и иоду.

[0025] «Галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкинил» относятся, соответственно, к алкильным, алкенильным и алкинильным группам, замещенным одним или более атомами галогена, где алкил, алкенил и алкинил определены выше, и обычно имеют указанное число атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 1-хлорэтил, 1,1-дихлорэтил, 1-фтор-1-метилэтил, 1-хлор-1-метилэтил и тому подобное.

[0026] «Циклоалкил» относится к насыщенным моноциклическим и бициклическим углеводородным группам, обычно имеющим определенное число атомов углерода, которые составляют кольцо или кольца (например, C_{3-8} -циклоалкил относится к циклоалкильной группе, имеющей от 3 до 8 атомов углерода в качестве членов кольца). Бициклические углеводородные группы могут включать выделенные кольца (два кольца, не имеющие атомов углерода), спирокольца (два кольца, имеющие один атом углерода), конденсированные кольца (два кольца, имеющие два атома углерода и связь между двумя общими атомами углерода) и мостиковые кольца (два кольца, имеющие два атома углерода, но не общую связь). Циклоалкильная группа может быть присоединена через любой атом

кольца, если только такое присоединение не будет нарушать требования валентности, и, где указано, может необязательно включать один или более неводородных заместителей, если такое замещение не нарушит требования валентности.

[0027] Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное. Примеры конденсированных бициклических циклоалкильных групп включают бицикло[2.1.0]пентанил (то есть бицикло[2.1.0]пентан-1-ил, бицикло[2.1.0]пентан-2-ил и бицикло[2.1.0]пентан-5-ил), бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[3.2.0]гептанил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[3.3.0]октанил, бицикло[4.2.0]октанил, бицикло[4.3.0]нонанил, бицикло[4.4.0]деканил и тому подобное. Примеры мостиковых циклоалкильных групп включают бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[4.1.1]октанил, бицикло[3.3.1]нонанил, бицикло[4.2.1]нонанил, бицикло[3.3.2]деканил, бицикло[4.2.2]деканил, бицикло[4.3.1]деканил, бицикло[3.3.3]ундеканил, бицикло[4.3.2]ундеканил, бицикло[4.3.3]додеканил и тому подобное. Примеры спироциклоалкильных групп включают спиро[3.3]гептанил, спиро[2.4]гептанил, спиро[3.4]октанил, спиро[2.5]октанил, спиро[3.5]нонанил и тому подобное. Примеры выделенных бициклических циклоалкильных групп включают группы, полученные из би(циклобутана), циклобутанциклопентана, би(циклопентана), циклобутанциклогексана, циклопентанциклогексана, би(циклогексана) и т. д.

[0028] «Циклоалкандиил» относится к двухвалентным алкильным группам, где циклоалкил определен выше, и обычно имеет определенное число атомов углерода (например, C_{3-5} циклоалкандиил относится к циклоалкандиильной группе, имеющей 3-5 (то есть 3, 4 или 5) атомов углерода, C_{3-6} циклоалкандиил относится к циклоалкандиильной группе, имеющей 3-6 атомов углерода и так далее). Примеры циклоалкандиильных групп включают циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил, циклобутан-1,2-диил и т. п.

[0029] «Циклоалкилиден» относится к двухвалентным моноциклическим циклоалкильным группам, где циклоалкил определен выше, которые присоединены через один атом углерода в группе и обычно имеют определенное число атомов углерода, которые составляют кольцо (например, C_{3-6} циклоалкилиден относится к циклоалкилиденовой группе, имеющей 3-6 атомов углерода в качестве членов кольца). Примеры включают циклопропилиден, циклобутилиден, циклопентилиден и циклогексилиден.

[0030] «Циклоалкенил» относится к частично ненасыщенным моноциклическим и бициклическим углеводородным группам, обычно имеющим определенное число атомов углерода, которые составляют кольцо или кольца. Как и в случае циклоалкильных групп, бициклические циклоалкенильные группы могут включать в себя выделенные, спиро, конденсированные или мостиковые кольца. Аналогично, циклоалкенильная группа может быть присоединена через любой атом кольца и, где указано, может необязательно включать

один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не нарушит требования валентности. Примеры циклоалкенильных групп включают частично ненасыщенные аналоги циклоалкильных групп, описанных выше, такие как циклобутенил (то есть циклобутен-1-ил и циклобутен-3-ил), циклопентенил, циклогексенил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил и тому подобное.

[0031] «Арил» относится к полностью ненасыщенным моноциклическим ароматическим углеводородам и к полициклическим углеводородам, имеющим по меньшей мере одно ароматическое кольцо, причем как моноциклические, так и полициклические арильные группы обычно имеют определенное число атомов углерода, которые составляют членов их кольца (например, арил C_{6-14} относится к арильной группе с 6-14 атомами углерода в качестве членов кольца). Группа может быть присоединена через любой атом кольца и, где указано, может необязательно включать один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не нарушит требования валентности. Примеры арильных групп включают фенил, бифенил, циклобутанбензенил, инденил, нафталенил, бензоциклогептанил, бифениленил, флуоренил, группы, полученные из катиона циклогептатриена, и тому подобное.

[0032] «Арилен» относится к двухвалентным арильным группам, где арил определен выше. Примеры ариленовых групп включают *o*-фенилен (т. е. бензол-1,2-диил).

[0033] «Гетероцикл» и «гетероциклил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим или бициклическим группам, имеющим атомы кольца, состоящие из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Как моноциклические, так и бициклические группы обычно имеют определенное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C_{2-6} -гетероциклил относится к гетероциклильной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца). Как и в случае бициклических циклоалкильных групп, бициклические гетероциклильные группы могут включать в себя выделенные кольца, спирокольца, конденсированные кольца и мостиковые кольца. Гетероциклильная группа может быть присоединена через любой атом кольца и, где указано, может необязательно включать один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не нарушит требования валентности или не приведет к получению химически нестабильного соединения. Примеры гетероциклильных групп включают оксиранил, трииранил, азиридилил (например, азиридин-1-ил и азиридин-2-ил), оксетанил, тиэтанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, 1,4-оксатианил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, 1,4-азатианил, оксепанил, тиепанил, азепанил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил, 1,4-диазепанил, 3,4-дигидро-2*H*-пиранил, 3,6-дигидро-2*H*-пиранил, 2*H*-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,6-дигидропиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиримидинил и 1,2-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4] триазилил.

[0034] «Гетероциклодиил» относится к гетероциклильным группам, которые присоединены через два атома кольца группы, где гетероциклил определен выше. Обычно они имеют определенное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C_{2-6} гетероциклодиил относится к гетероцикло-диильной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца). Примеры гетероциклодиильных групп включают поливалентные аналоги гетероциклических групп, описанных выше, такие как морфолин-3,4-диил, пирролидин-1,2-диил, 1-пирролидинил-2-илиден, 1-пиридирил-2-илиден, 1-(4*H*)-пиразолил-5-илиден, 1-(3*H*)-имидазолил-2-илиден, 3-оксазолил-2-илиден, 1-пиперидинил-2-илиден, 1-пиперазинил-6-илиден и тому подобное.

[0035] «Гетероароматический» и «гетероарил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к ненасыщенным моноциклическим ароматическим группам и к полициклическим группам, имеющим по меньшей мере одно ароматическое кольцо, причем каждая из групп, имеющих кольцевые атомы, состоит из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Как моноциклические, так и полициклические группы обычно имеют определенное число атомов углерода в качестве членов кольца (например, C_{1-9} гетероарил относится к гетероарильной группе, имеющей от 1 до 9 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца) и могут включать любую бициклическую группу, в которой любой из перечисленных выше моноциклических гетероциклов конденсирован с бензольным кольцом. Гетероарильная группа может быть присоединена через любой атом кольца (или атомы кольца для конденсированных колец) и, где указано, может необязательно включать один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не нарушит требования валентности или не приведет к получению химически нестабильного соединения. Примеры гетероарильных групп включают моноциклические группы, такие как пирролил (например, пиррол-1-ил, пиррол-2-ил и пиррол-3-ил), фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,4-триазолил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тия-2,3-диазолил, 1-тия-2,4-диазолил, 1-тия-2,5-диазолил, 1-тия-3,4-диазолил, тетразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил.

[0036] Примеры гетероарильных групп также включают бициклические группы, такие как бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил, бензо[*c*]тиенил, 1*H*-индолил, 3*H*-индолил, изоиндолил, 1*H*-изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, 2*H*-индазолил, бензотриазолил, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридинил, 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинил, 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридинил, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридинил, 3*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридинил, 1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридинил, 1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридинил, 1*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинил, 7*H*-пуринил, индолизинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, имидазо[1,5-*a*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, пирроло[1,2-*b*]пиридазинил, имидазо[1,2-*c*]пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, 1,6-

нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил, 1,8-нафтиридинил, 1,5-нафтиридинил, 2,6-нафтиридинил, 2,7-нафтиридинил, пиридо[3,2-*d*]пиримидинил, пиридо[4,3-*d*]пиримидинил, пиридо[3,4-*d*]пиримидинил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинил, пиридо[2,3-*b*]пиразинил, пиридо[3,4-*b*]пиразинил, пиримидо[5,4-*d*]пиримидинил, пиразино[2,3-*b*]пиразинил, пиримидо[4,5-*d*]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразинил, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинил, 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил, 2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазолил, бензо[*d*]тиазолил, 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридинил, тетразоло[1,5-*a*]пиридинил, 7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидинил, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, 4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинил, 2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пуридил, 5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил, имидазо[1,2-*b*]пиридазинил и 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразинил.

[0037] «Гетероарилен» относится к гетероарильным группам, которые присоединены через два атома кольца группы, где гетероарил определен выше. Обычно они имеют определенное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C₃₋₅ гетероарилен относится к гетероариленовой группе, имеющей от 3 до 5 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве членов кольца). Примеры гетероариленовых групп включают многополивалентные аналоги гетероарильных групп, описанных выше, такие как пиридин-2,3-диил, пиридин-3,4-диил, пиразол-4,5-диил, пиразол-3,4-диил и тому подобное.

[0038] «Оксо» относится к кислороду с двойной связью (=O).

[0039] «Уходящая группа» относится к любой группе, которая покидает молекулу во время процесса фрагментации, включая реакции замещения, реакции удаления и реакции добавления-удаления. Уходящие группы могут быть нуклеофугальными, в которых группа уходит с парой электронов, которые ранее служили связью между уходящей группой и молекулой, или могут быть электрофугальными, в которых группа уходит без пары электронов. Способность уходящей нуклеофугальной группы к покиданию зависит от ее основности, причем наиболее сильными основаниями являются самые плохие уходящие группы. Обычные нуклеофугальные уходящие группы включают азот (например, из солей диазония); сульфонаты, включая алкилсульфонаты (например, мезилат), фторалкилсульфонаты (например, трифлат, гексафлат, нонафлат и трезилат) и арилсульфонаты (например, тозилат, брозилат, клозилат и нозилат). Другие включают карбонаты, ионы галогенидов, анионы карбоксилатов, ионы фенолятов и алкоксиды. Некоторые более сильные основания, такие как NH₂⁻ и OH⁻ могут составлять более лучшие уходящие группы, чего можно добиться путем обработки кислотой. Обычные электрофугальные уходящие группы включают протон, CO₂ и металлы.

[0040] «Противоположный энантиомер» относится к молекуле, которая представляет собой ненакладываемое зеркальное отображение эталонной молекулы, которое может быть получено путем инвертирования всех стереогенных центров эталонной

молекулы. Например, если эталонная молекула имеет абсолютную стереохимическую конфигурацию S , то противоположный энантиомер имеет абсолютную стереохимическую конфигурацию R . Аналогично, если эталонная молекула имеет абсолютную стереохимическую конфигурацию S, S , то противоположный энантиомер имеет абсолютную стереохимическую конфигурацию R, R .

[0041] «Стереоизомер» и «стереоизомеры» соединения с заданной стереохимической конфигурацией относятся к противоположному энантиомеру соединения и любым диастереоизомерам, включая геометрические изомеры (Z/E) соединения. Например, если соединение имеет стереохимическую конфигурацию S, R, Z , его стереоизомеры будут включать его противоположный энантиомер, имеющий конфигурацию R, S, Z , и его диастереомеры, имеющие конфигурацию S, S, Z , конфигурацию R, R, Z , конфигурацию S, R, E , конфигурацию R, S, E , конфигурацию S, S, E и конфигурацию R, R, E . Если стереохимическая конфигурация соединения не указана, тогда «стереоизомер» относится к любой из возможных стереохимических конфигураций соединения.

[0042] «По существу чистый стереоизомер» и его варианты относятся к образцу, содержащему соединение, имеющее специфическую стереохимическую конфигурацию и содержащему по меньшей мере около 95% образца.

[0043] «Чистый стереоизомер» и его варианты относятся к образцу, содержащему соединение, имеющее специфическую стереохимическую конфигурацию и содержащему по меньшей мере около 99,5% образца.

[0044] «Субъект» относится к млекопитающему, включая человека.

[0045] «Фармацевтически приемлемые» вещества относятся к тем веществам, которые подходят для введения субъектам.

[0046] «Лечение» относится к обращению, облегчению, ингибированию прогрессирования или предотвращению заболевания, расстройства или состояния, к которому применяется такой термин, или к обращению, облегчению, ингибированию прогрессирования или предотвращению одного или нескольких симптомов такого заболевания, расстройства или состояния.

[0047] «Лечение» относится к акту «лечения», как непосредственно определено выше.

[0048] «Лекарственный препарат», «лекарственное вещество», «активный фармацевтический ингредиент» и тому подобное относятся к соединению (например, соединениям формулы 1, включая субгенерические соединения и соединения, конкретно названные в описании), которые можно использовать для лечения субъекта, нуждающегося в лечении.

[0049] «Эффективное количество» лекарственного препарата, «терапевтически эффективное количество» лекарственного препарата и тому подобное относится к количеству лекарственного препарата, которое может быть использовано для лечения субъекта, и может зависеть, среди прочего, от массы тела и возраста субъекта, а также пути введения.

[0050] «Наполнитель» относится к любому разбавителю или носителю для лекарственного препарата.

[0051] «Фармацевтическая композиция» относится к комбинации одного или более лекарственных веществ и одного или более эксципиентов.

[0052] «Лекарственный продукт», «фармацевтическая лекарственная форма», «лекарственная форма», «готовая лекарственная форма» и тому подобное относятся к фармацевтической композиции, подходящей для лечения субъекта, нуждающегося в лечении, и обычно могут быть в форме таблеток, капсул, саше, содержащих порошок или гранулы, жидких растворов или суспензий, пластырей, пленок и тому подобного.

[0053] «Патологическое состояние, связанное с SSTR4» и подобные фразы относятся к заболеванию, расстройству или состоянию у субъекта, для которого активация SSTR4 может обеспечить терапевтический или профилактический эффект.

[0054] В описании могут использоваться следующие сокращения: Ac (ацетил); ACN (ацетонитрил); AIBN (азо-бис-изобутиронитрил); АФИ (активный фармацевтический ингредиент); aq (водный); BINAP 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил); Boc (*tert*-бутоксикарбонил); Cbz (карбобензилокси); dba (добензилиденацетон); DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен); DCC (1,3-дициклогексилкарбодиимид); DCE (1,1-дихлорэтан); ДХМ (дихлорметан); DEA (диэтиламин); DIAD (диизопропилазидикарбоксилат); DIPEA (*N, N*-диизопропилэтиламин, основание Хюнига); DMA (*N, N*-диметилацетамид); DMAP (4-диметиламинопиридин); DME (1,2-диметоксиэтан); ДМФА (*N, N*-диметилформамид); DMP (периодинан Десса-Мартена); ДМСО (диметилсульфоксид); dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен); DTT (дитиотреитол); EC₅₀ (эффективная концентрация при полумаксимальной реакции); EDA (этоксилированный додециловый спирт, Brij®35); EDC (*N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид); EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота); ee (энантиомерный избыток); экв. (эквиваленты); Et (этил); Et₃N (триэтиламин); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); HATU (2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат(V)); HEPES (4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота); AcOH (уксусная кислота); HOBt (1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ол); IC₅₀ (концентрация при 50% ингибировании); IPA (изопропанол); IPAc (изопропилацетат); IPE (изопропиловый эфир); LDA (диизопропиламид лития); LiHMDS (бис(триметилсилил)амид лития); *m*-ХПБК (*m*-хлорпероксибензойная кислота); Me (метил); MeOH (метанол); МТВЕ (метил-*tert*-бутиловый эфир); Т. пл. (точка плавления); NaOt-Bu (трет-бутоксид натрия); NMM (*N*-метилморфолин); NMP (*N*-метилпирролидон); OTf (трифлат); PE (петролейный эфир); Ph (фенил); pEC₅₀ log₁₀(EC₅₀), где EC₅₀ указано в молярных (М) единицах); pIC₅₀ (log₁₀(IC₅₀), где IC₅₀ указано в молярных (М) единицах); Pr (пропил); *c*-Pr (циклопропил), *i*-Pr (изопропил); PTFE (политетрафторэтилен); PyBOP ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат); PyBroP® (гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония); комн. темп. (комнатная температура, приблизительно от 20 °C до 25 °C); СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография); ТЗР (2,4,6-трипропил-

1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид); ТСЕР (*трис*(2-карбоксиэтил)фосфин); ТФУ (трифторуксусная кислота); ТФУА (2,2,2-трифторуксусный ангидрид); ТГФ (тетрагидрофуран); TMS (триметилсилил); и Трис-буфер (2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диольный буфер).

[0055] Как описано ниже, данное описание относится к соединениям формулы 1 и их фармацевтически приемлемым солям. Настоящее описание также касается материалов и способов получения соединений формулы 1, фармацевтических композиций, которые их содержат, и применения соединений формулы 1 и их фармацевтически приемлемых солей (необязательно в комбинации с другими фармакологически активными агентами) для лечения заболеваний, расстройств или патологических состояний ЦНС, включая болезнь Альцгеймера, и других заболеваний, расстройств или патологических состояний, связанных с SSTR4.

[0056] Соединения формулы 1 включают те соединения, в которых:

(1) (a) X^3 выбран из NR^{3N} и O, X^4 представляет собой связь, и X^5 выбран из N и CR^5 ;

и

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, которое представляет собой бензол, причем каждый неконденсированный атом углерода в конденсированном кольце является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидрокси и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(b) X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 выбран из N и CR^4 , и X^5 выбран из N и CR^5 ; и каждый R^1 и R^2 независимо выбран из:

(i) водорода, галогена, гидрокси и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; или

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из фурана, пиразола и бензола, где один из атомов азота пиразольного кольца замещен водородом, C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом, и каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидрокси и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

L представляет собой O и n равно 1; или

L представляет собой связь и n равно 0 или 1;

R^{3N} выбран из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{3C} и R^4 независимо выбран из:

(i) водорода, галогена, гидрокси и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^5 выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

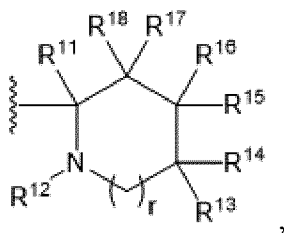
R^6 представляет собой водород; или

R^5 и R^6 вместе образуют этан-1,2-диол, соединяющий в виде мостика атомы углерода, к которым они присоединены;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород, или R^7 и R^8 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкилиден;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^{10} выбран из азетидин-1-илметила, пирролидин-1-илметила и гетероцикла, имеющего формулу:



в которой  указывает точку присоединения, и

r выбран из 0 и 1;

R^{11} представляет собой водород, и R^{12} выбран из водорода и из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, при условии, что R^{12} представляет собой водород, тогда R^1 и R^2 образуют конденсированное кольцо; или

R^{11} и R^{12} вместе образуют пропан-1,3-диол, соединяющий в виде мостика атомы углерода и азота, к которым они соответственно присоединены;

каждый R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, или R^{13} и R^{16} отсутствуют и R^{14} и R^{15} , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, в котором каждый неконденсированный атом углерода является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

каждый R^{17} и R^{18} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

при условии, что соединение формулы 1 не представляет собой:

2-(1-метилпиперидин-2-ил)-*N*-(1-(*m*-толил)циклопропил)ацетамид;

N-(1-(пиридин-3-ил)пентил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(1-(6-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

2-(1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид;

2-(1-метилпиперидин-2-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид;

N-(1-фенилэтил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(1-(3,4-дихлорфенил)пропил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(2-фенилпропан-2-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(1-(4-метилпиридин-2-ил)пропил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид; или

N-(1-(нафталин-1-ил)этил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид.

[0057] В дополнение к варианту осуществления изобретения (1) в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(2) X^3 выбран из NR^{3N} и O, X^4 представляет собой связь, и X^5 выбран из N и CR^5 .

[0058] В дополнение к варианту осуществления (2) в предыдущем параграфе соединения формулы 1 включают такие, в которых каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца, образованного R^1 и R^2 , является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(3) (i) галогена и гидроксид; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(4) (i) галогена и гидроксид; и

(ii) C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(5) галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(6) галогена и C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(7) C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(8) C_{1-3} алкила; или

(9) метила.

[0059] В дополнение к вариантам осуществления (2)-(9) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых R^{3N} выбран из:

(10) водорода и C_{1-4} алкила;

(11) водорода и C_{1-3} алкила;

(12) водорода и метила;

(13) C_{1-3} алкила; или

(14) метила.

[0060] В дополнение к вариантам осуществления (2)-(14) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(15) X^3 представляет собой O, X^4 представляет собой связь, и X^5 представляет собой N;

(16) X^3 выбран из NR^{3N} и O, X^4 представляет собой связь, и X^5 представляет собой N; или

(17) X^3 представляет собой NR^{3N} , X^4 представляет собой связь, и X^5 представляет собой N.

[0061] В дополнение к вариантам осуществления (2)-(17) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(18) L представляет собой связь и n равно 0 или 1; или

(19) L представляет собой связь и n равно 0.

[0062] В дополнение к варианту осуществления изобретения (1), указанному выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(20) X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 выбран из N и CR^4 , и X^5 выбран из N и CR^5 .

[0063] В дополнение к варианту осуществления (20) в предыдущем параграфе соединения формулы 1 включают такие, в которых R^1 и R^2 каждый независимо выбран из:

(21) (i) водорода, галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(22) (i) водорода и галогена; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(23) (i) водорода и галогена; и

(ii) C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-3} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(24) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метокси, этокси и изопропокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(25) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, изопропила, циклопропила, метокси, этокси и изопропокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(26) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(27) (i) водорода, хлора и фтора; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3

необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(28) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3
необязательными заместителями, независимо выбранными из хлора и фтора;

(29) (i) водорода, хлора и фтора; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3
необязательными заместителями, независимо выбранными из хлора и фтора; или

(30) (i) водорода, хлора и фтора; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3
необязательными заместителями, независимо выбранными из фтора.

[0064] В дополнение к варианту осуществления изобретения (20), указанному выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(31) R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из фурана, пиразола и бензола, где один из атомов азота пиразольного кольца замещен водородом, C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом, и каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3
необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0065] В дополнение к варианту осуществления изобретения (20), указанному выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(32) R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, которое представляет собой фуран, причем каждый неконденсированный атом углерода в конденсированном кольце является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3
необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0066] В дополнение к варианту осуществления изобретения (32) в предыдущем параграфе, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(33) конденсированное кольцо, образованное R^1 , R^2 и атомами углерода, к которым R^1 и R^2 присоединены, представляет собой фуран, имеющий кольцевой атом кислорода, который связан с атомом углерода, непосредственно присоединенным к R^2 .

[0067] В дополнение к варианту осуществления изобретения (20), указанному выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(34) R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, представляющее собой пиразол, причем один из атомов азота пиразольного кольца замещен водородом, C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом, и каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца является незамещенным

или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

- (i) галогена, гидроксид и циано; а также
- (ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0068] В дополнение к варианту осуществления (34) в предыдущем параграфе соединения формулы 1 включают соединения, в которых конденсированное кольцо, образованное R^1 , R^2 и атомами углерода, к которым R^1 и R^2 присоединены, представляет собой пиразол:

(35) имеющий атом азота в кольце, который связан с атомом углерода, непосредственно присоединенным к R^2 ; или

(36) имеющий атом азота в кольце, который связан с атомом углерода, непосредственно присоединенным к R^2 и замещен водородом, C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом.

[0069] В дополнение к вариантам осуществления (34)-(36) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых конденсированное кольцо, образованное R^1 , R^2 и атомами углерода, к которым R^1 и R^2 присоединены, представляет собой пиразол, в котором один из атомов азота в кольце замещен:

- (37) водородом, C_{1-3} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;
- (38) водородом, метилом, этилом, изопропилом, циклопропилом, циклобутилом или цикlopентилом;
- (39) водородом, метилом, этилом, изопропилом или циклопропилом;
- (40) водородом или метилом; или
- (41) метилом.

[0070] В дополнение к варианту осуществления изобретения (20), указанному выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(42) R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, которое представляет собой бензол, причем каждый неконденсированный атом углерода в конденсированном кольце является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

- (i) галогена, гидроксид и циано; а также
- (ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0071] В дополнение к вариантам осуществления (31)-(42) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца, образованного R^1 и R^2 , является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

- (43) (i) галогена и гидроксид; и
- (ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;
- (44) (i) галогена и гидроксид; и

(ii) C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(45) галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(46) галогена и C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(47) C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(48) C_{1-3} алкила; или

(49) метила.

[0072] В дополнение к вариантам осуществления (20)-(49) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых каждый R^{3C} и R^4 независимо выбран из:

(50) (i) водорода, галогена и гидроксид; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(51) (i) водорода и галогена; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(52) (i) водорода и галогена; и

(ii) C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-3} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(53) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила, цикlopентила, метокси, этокси и изопропокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(54) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, изопропила, циклопропила, метокси, этокси и изопропокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(55) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(56) (i) водорода, хлора и фтора; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(57) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из хлора и фтора;

(58) (i) водорода, хлора и фтора; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3

необязательными заместителями, независимо выбранными из хлора и фтора; или

(59) (i) водорода, хлора и фтора; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из фтора.

[0073] В дополнение к вариантам осуществления (20)-(59) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых R^5 выбран из:

(60) (i) водорода, галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(61) (i) водорода, галогена и гидроксид; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(62) (i) водорода и галогена; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(63) (i) водорода и галогена; и

(ii) C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-3} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(64) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метокси, этокси и изопропокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(65) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, изопропила, циклопропила, метокси, этокси и изопропокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(66) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(67) (i) водорода, хлора и фтора; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(68) (i) водорода и галогена; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из хлора и фтора;

(69) (i) водорода, хлора и фтора; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из хлора и фтора; или

(70) (i) водорода, хлора и фтора; и

(ii) метила, этила, циклопропила, метокси и этокси, каждый из которых замещен 0-3

необязательными заместителями, независимо выбранными из фтора.

[0074] В дополнение к вариантам осуществления (20)-(59), указанным выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(71) R^5 и R^6 вместе образуют этан-1,2-диол, соединяющий в виде мостика атомы углерода, к которым присоединены R^5 и R^6 .

[0075] В дополнение к вариантам осуществления (20)-(71) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(72) X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 представляет собой CR^4 , и X^5 выбран из N и CR^5 ;

(73) X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 представляет собой CR^4 , и X^5 представляет собой CR^5 ; или

(74) X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 представляет собой N, и X^5 представляет собой CR^5 .

[0076] В дополнение к вариантам осуществления (20)-(59), указанным выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(75) X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 представляет собой CR^4 , и X^5 представляет собой N.

[0077] В дополнение к вариантам осуществления (20)-(75) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(76) L представляет собой O и n равно 1.

[0078] В дополнение к вариантам осуществления (20)-(70) и (72)-(75), указанным выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(77) L представляет собой связь и n равно 0 или 1.

[0079] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(77) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых каждый R^7 и R^8 независимо выбран из:

(78) водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород;

(79) водорода и C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород;

(80) водорода, метила, этила и изопропила, где каждый метил, этил и изопропил замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород;

(81) водорода и метила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород;

(82) водорода, метила, фторметила, дифторметила и трифторметила, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород; или

(83) водорода и метила, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет

собой водород.

[0080] В дополнение к вариантам осуществления (78)-(83) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(84) R^8 представляет собой водород; или

(85) R^7 и R^8 являются одинаковыми.

[0081] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(77) указанным выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых R^7 и R^8 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют:

(86) C_{3-6} циклоалкилиден;

(87) циклопропилиден, циклобутилиден и циклопентилен;

(88) циклопропилиден или циклобутилиден; или

(89) циклопропилиден.

[0082] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(89) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых R^9 выбран из:

(90) водорода и C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(91) водорода, метила, этила и изопропила, где каждый метил, этил и изопропил замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(92) водорода, метила, этила и изопропила, где каждый метил, этил и изопропил замещен 0-3 необязательными заместителями, выбранными из фтора; или

(93) водорода, метила, этила и изопропила.

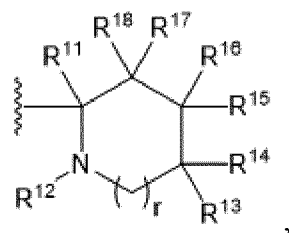
[0083] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(93) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых R^{10} представляет собой:

(94) азетидин-1-илметил; или

(95) пирролидин-1-илметил.

[0084] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(93), указанным выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(96) R^{10} представляет собой гетероцикл, имеющий формулу:



в которой  указывает точку присоединения, и

r выбран из 0 и 1;

R^{11} представляет собой водород, и R^{12} выбран из водорода и из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, при условии, что R^{12} представляет собой водород, тогда R^1 и R^2 образуют конденсированное кольцо; или

R^{11} и R^{12} вместе образуют пропан-1,3-диил, соединяющий в виде мостика атомы углерода и азота, к которым они соответственно присоединены;

каждый R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, или R^{13} и R^{16} отсутствуют и R^{14} и R^{15} , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, в котором каждый неконденсированный атом углерода является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^{17} и R^{18} , каждый независимо, выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0085] В дополнение к варианту осуществления (96) в предыдущем параграфе соединения формулы 1 включают такие, в которых R^{11} представляет собой водород и R^{12} выбран из:

(97) C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(98) C_{1-3} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(99) метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила и цикlopентила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(100) метила, этила, изопропила и циклопропила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(101) метила, этила, изопропила и циклопропила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, выбранными из фтора;

(102) метила, этила и изопропила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, выбранными из фтора;

(103) метила и этила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, выбранными из фтора;

(104) метила и этила; или

(105) метила.

[0086] В дополнение к варианту осуществления изобретения (96), указанному выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(106) R^{11} и R^{12} вместе образуют пропан-1,3-диил, соединяющий в виде мостика атомы углерода и азота, к которым они соответственно присоединены.

[0087] В дополнение к вариантам осуществления (96)-(106) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых R^{13} , R^{14} , R^{15} , и R^{16} каждый независимо выбран из:

(107) водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(108) водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(109) водорода и C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(110) водорода, галогена и метила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(111) водорода, галогена и метила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из фтора;

(112) водорода, галогена и метила;

(113) водорода, фтора и метила;

(114) водорода и метила; или

(115) водорода.

[0088] В дополнение к вариантам осуществления (107)-(114) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(116) каждый R^{15} и R^{16} представляют собой водород.

[0089] В дополнение к вариантам осуществления (96)-(106), указанным выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(117) R^{13} и R^{16} отсутствуют, и R^{14} и R^{15} , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, в котором каждый неконденсированный атом углерода является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

[0090] В дополнение к варианту осуществления (117) в предыдущем параграфе соединения формулы 1 включают такие, в которых каждый неконденсированный атом углерода конденсированного бензольного кольца, образованного R^{14} и R^{15} , является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(118) (i) галогена и гидроксид; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(119) (i) галогена и гидроксид; и

(ii) C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(120) галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(121) галогена и C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(122) C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(123) C_{1-3} алкила; или

(124) метила.

[0091] В дополнение к варианту осуществления изобретения (117), указанному выше, соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(125) каждый неконденсированный атом углерода конденсированного бензольного кольца, образованного R^{14} и R^{15} является незамещенным.

[0092] В дополнение к вариантам осуществления (96)-(125) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых каждый R^{17} и R^{18} независимо выбран из:

(126) водорода, галогена и C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(127) водорода, галогена, метила и этила, где каждый метил и этил замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

(128) водорода, галогена и метила;

(129) водорода, фтора и метила; или

(130) водорода и фтора.

[0093] В дополнение к вариантам осуществления (126)-(130) в предыдущем параграфе соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(131) R^{17} и R^{18} являются одинаковыми.

[0094] В дополнение к вариантам осуществления (96)-(131) в предыдущих параграфах соединения формулы 1 включают такие, в которых:

(132) r равно 0; или

(133) r равно 1.

[0095] Соединения формулы 1 включают варианты осуществления (1)-(133), описанные в предыдущих абзацах, и соединения, конкретно названные в примерах, могут существовать в виде солей, комплексов, сольватов, гидратов и жидких кристаллов. Аналогично, соединения формулы 1, которые являются солями, могут существовать в виде комплексов, сольватов, гидратов и жидких кристаллов.

[0096] Соединения формулы 1 могут образовывать фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты. Эти соли включают соли присоединения кислоты (включая дикислоты) и основные соли. Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота и фосфорные кислоты, а также нетоксичные соли, полученные из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидроксилалкановые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и др. Такие соли включают в себя

ацетатную, адипатную, аспартатную, бензоатную, безилатную, гидрокарбонатную, карбонатную, бисульфатную, сульфатную, боратную, камсилатную, цитратную, цикламатную, эдисилатную, эзилатную, формиатную, fumarатную, глюцептатную, глюконатную, глюкуронатную, гексафторфосфатную, гибензатную, гидрокарбонатную, гидрохлоридную/хлоридную, гидробромидную/бромидную, гидроиодидную/иодидную, изетионатную, лактатную, малатную, малеатную, малонатную, мезилатную, метилсульфатную, нафтилатную, 2-напсилатную, никотинатную, нитратную, оротатную, оксалатную, пальмитатную, памоатную, фосфатную, гидрофосфатную, дигидрофосфатную, пироглутаматную, сахаратную, стеаратную, сукцинатную, таннатную, тартратную, тозилатную, трифторацетатную и ксинафоатную соли.

[0097] Фармацевтически приемлемые основные соли включают соли, полученные из оснований, включая катионы металлов, такие как катионы щелочных или щелочноземельных металлов, а также амины. Примеры подходящих катионов металлов включают натрий, калий, магний, кальций, цинк и алюминий. Примеры подходящих аминов включают аргинин, *N,N'*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтиламин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, глицин, лизин, *N*-метилглюкамин, оламин, 2-амино-2-гидроксиметил-пропан-1,3-диол и прокаин. Для обсуждения подходящих кислотно-аддитивных и основных солей см. S. M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; см. также Stahl и Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

[0098] Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены различными способами. Например, соединение формулы 1 могут подвергать реакции с соответствующей кислотой или основанием с получением желаемой соли. Альтернативно, предшественник соединения формулы 1 могут подвергать реакции с кислотой или основанием для удаления кислото-лабильной или основно-лабильной защитной группы или для открытия лактонной или лактамной группы предшественника. Кроме того, соль соединения формулы 1 может быть превращена в другую соль (или в свободную форму) путем обработки соответствующей кислотой или основанием или путем введения в контакт с ионообменной смолой. После реакции соль может быть выделена посредством фильтрации, если она выпадает в осадок из раствора, или посредством выпаривания для восстановления соли. Степень ионизации соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

[0099] Соединения формулы 1 могут существовать в континууме твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Термин «аморфный» относится к состоянию, при котором материал не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Обычно такие материалы не дают отличительных рентгеновских дифрактограмм и, хотя они проявляют свойства твердого вещества, более формально их описываю как жидкость. При нагревании происходит изменение свойств из твердого вещества на жидкое, что характеризуется изменением

состояния, обычно второго порядка («стеклование»). Термин «кристаллический» относится к твердой фазе, в которой материал имеет упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает отличительную рентгеновскую дифрактограмму с определенными пиками. Такие материалы при достаточном нагревании также будут проявлять свойства жидкости, но при переходе от твердого к жидкому состоянию характерно изменение фазы, обычно первого порядка («точка плавления»).

[0100] Соединения формулы 1 также могут существовать в несольватированных и сольватированных формах. Термин «сольват» описывает молекулярный комплекс, включающий соединение и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя (например, этанола). Термин «гидрат» представляет собой сольват, в котором растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты включают сольваты, в которых растворитель может быть замещен изотопом (например, D_2O , ацетон- d_6 , $DMCO-d_6$).

[0101] В настоящее время принята система классификации сольватов и гидратов органических соединений, которая проводит различие между изолированным центром, каналом и координированными ионами металлов сольватами и гидратами. См., например, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Сольваты и гидраты изолированных центров представляют собой такие, в которых молекулы растворителя (например, воды) изолированы от прямого контакта друг с другом посредством промежуточных молекул органического соединения. В канальных сольватах молекулы растворителя находятся в решетчатых каналах, где они находятся рядом с другими молекулами растворителя. В координированных ионами металлов сольватах молекулы растворителя связаны с ионом металла.

[0102] Когда растворитель или вода тесно связаны, комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию, независимую от влажности. Однако когда растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и в гигроскопических соединениях, содержание воды или растворителя будет зависеть от влажности и условий высушивания. В таких случаях, как правило, наблюдается нестехиометрия.

[0103] Соединения формулы 1 также могут существовать в виде многокомпонентных комплексов (отличных от солей и сольватов), в которых соединение (лекарственный препарат) и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Комплексы данного типа включают клатраты (комплексы включения лекарственный препарат-хозяин) и сокристаллы. Последние обычно определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных компонентов, которые связаны друг с другом посредством нековалентных взаимодействий, но также могут представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены кристаллизацией из расплава, перекристаллизацией из растворителей или физическим измельчением компонентов. См., например, O. Almarsson и M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Общий

обзор многокомпонентных комплексов см. J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.

[0104] При воздействии подходящих условий соединения формулы 1 могут существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкий кристалл). Мезоморфное состояние находится между истинным кристаллическим состоянием и истинным жидким состоянием (расплав или раствор). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, описаны как «термотропный», а мезоморфизм, возникающий в результате добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, описан как «лиотропный». Соединения, которые потенциально могут образовывать лиотропные мезофазы, описаны как «амфифильные» и включают молекулы, которые обладают полярным ионным фрагментом (например, $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) или полярным неионным фрагментом (таким как $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). См., например, N. H. Hartshorne и A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4th ed, 1970).

[0105] Каждое соединение формулы 1 может существовать в виде полиморфов, стереоизомеров, таутомеров или их некоторой комбинации, может быть мечено изотопами, может быть получено путем введения пролекарства или образовывать метаболит после введения.

[0106] «Пролекарства» относятся к соединениям, обладающим слабой фармакологической активностью или не обладающие ею, которые могут при метаболизации *in vivo* превращаться в соединения, обладающие желаемой фармакологической активностью. Пролекарства могут быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в фармакологически активных соединениях, на «про-фрагменты», как описано, например, в H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Примеры пролекарств включают сложноэфирные, эфирные или амидные производные соединений формулы 1, имеющие функциональные группы карбоновой кислоты, гидрокси или амина, соответственно. Для дальнейшего обсуждения пролекарств см., например, T. Higuchi and V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *ACS Symposium Series* 14 (1975) и E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

[0107] «Метаболиты» относятся к соединениям, образующимся *in vivo* при введении фармакологически активных соединений. Примеры включают производные гидроксиметила, гидрокси, вторичных аминогрупп, первичных аминогрупп, фенола и производные карбоновой кислоты соединений формулы 1, имеющих метильную, алкокси, третичную амина-, вторичную амина-, фенильную и амидную группы, соответственно.

[0108] Соединения формулы 1 могут существовать в виде стереоизомеров, которые образуются в результате присутствия одного или более стереогенных центров, одной или более двойных связей или обоих. Стереоизомеры могут быть чистыми, по существу чистыми или смесями. Такие стереоизомеры могут также образовываться в результате добавления кислотных или основных солей, в которых противоион является оптически активным, например, когда противоион представляет собой D-лактат или L-лизин.

[0109] Соединения формулы 1 могут существовать в виде таутомеров, которые являются изомерами, образующимися в результате таутомеризации. Таутомерная изомерия включает, например, таутомерию имин-енамина, кето-енола, оксим-нитрозо и амид-имидной кислоты.

[0110] Соединения формулы 1 могут проявлять более одного типа изомерии.

[0111] Геометрические (*цис/транс*) изомеры могут быть разделены обычными методами, такими как хроматография и фракционная кристаллизация.

[0112] Обычные методы получения или выделения соединения, имеющего конкретную стереохимическую конфигурацию, включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разрешения рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может взаимодействовать с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или, в случае, когда соединение формулы 1 содержит кислотный или основной фрагмент, кислоту или основание, такое как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена хроматографией, фракционной кристаллизацией и т. д., и соответствующий диастереоизомер может превращаться в соединение, имеющее требуемую стереохимическую конфигурацию. Дальнейшее обсуждение методов разделения стереоизомеров см. в E. L. Eliel и S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

[0113] Соединения формулы 1 могут иметь изотопные вариации, в которых по меньшей мере один атом заменен атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Изотопы, подходящие для включения в соединения формулы 1, включают в себя, например, изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H ; изотопы углерода ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C ; изотопы азота, такие как ^{13}N и ^{15}N ; изотопы кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O ; изотопы серы, такие как ^{35}S ; изотопы фтора, такие как ^{18}F ; изотопы хлора, такие как ^{36}Cl , и изотопы иода, такие как ^{123}I и ^{125}I . Использование изотопных вариаций (например, дейтерий, ^2H) может обеспечить определенные терапевтические преимущества, связанные с большей метаболической стабильностью, например, повышенное *in vivo* время полужизни или пониженные требования к дозировке. Кроме того, некоторые изотопные вариации описанных соединений могут включать радиоактивный изотоп (например, тритий, ^3H или ^{14}C), который может быть использован в исследованиях распределения лекарственного препарата и/или субстрата в тканях. Замена на позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезна в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости субстратных рецепторов. Меченные изотопом соединения могут быть получены способами, аналогичными тем, которые описаны в другом месте в данном документе, с использованием подходящего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента.

[0114] Соединения формулы 1 могут быть получены с использованием методик, описанных ниже. Некоторые схемы и примеры могут опускать подробное описание общих реакций, включая окисление, восстановление и так далее, методы разделения (экстракция, выпаривание, осаждение, хроматография, фильтрация, растирание, кристаллизация и тому подобное) и аналитические процедуры, которые известны специалистам в области органической химии. Подробное описание таких реакций и методов можно найти в ряде научных трудов, включая Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999) и в многотомных сериях под редакцией Michael B. Smith и др., *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 *et seq.*). Исходные материалы и реагенты могут быть получены из коммерческих источников или могут быть получены с использованием методов, описанных в литературе. В некоторых схемах реакции могут отсутствовать побочные продукты, образующиеся в результате химических трансформаций (например, спирт в результате гидролиза сложного эфира, CO_2 в результате декарбоксилирования дикислоты и т. д.). Кроме того, в некоторых случаях промежуточные продукты реакции могут быть использованы на последующих стадиях без выделения или очистки (то есть *in situ*).

[0115] В некоторых схемах реакций и примерах, приведенных ниже, определенные соединения могут быть получены с использованием защитных групп, которые предотвращают нежелательную химическую реакцию в реакционноспособных центрах. Защитные группы также могут быть использованы для повышения растворимости или другого изменения физических свойств соединения. Обсуждение стратегий защитных групп, описание материалов и способов установки и удаления защитных групп и подборку используемых защитных групп для общих функциональных групп, включая амины, карбоновые кислоты, спирты, кетоны, альдегиды и т. д., см. в T. W. Greene и P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) и P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

[0116] Как правило, химические трансформации, описанные в спецификации, могут проводиться с использованием по существу стехиометрических количеств реагентов, хотя для некоторых реакций может быть полезно использование избытка одного или более реагентов. Кроме того, многие из реакций, описанных в спецификации, могут проводиться при комнатной температуре (комн. темп.) и давлении окружающей среды, но в зависимости от кинетики реакции, выходов и т. д. Некоторые реакции могут протекать при повышенных давлениях или проводиться при более высоких температурах (например, условия нагревания с обратным холодильником) или более низких температурах (например, от -78°C до 0°C). Любая ссылка в описании и формуле изобретения на стехиометрический диапазон, диапазон температуры, диапазон pH и т. д., независимо от того, прямо используется ли слово «диапазон», также включает указанные конечные точки.

[0117] Во многих химических трансформациях могут также использоваться один или более совместимых растворителей, которые могут оказывать влияние на скорость реакции и выход. В зависимости от природы реагентов один или более растворителей могут представлять собой полярные протонные растворители (включая воду), полярные апротонные растворители, неполярные растворители или некоторые комбинации.

Типичные растворители включают насыщенные алифатические углеводороды (например, н-пентан, н-гексан, н-гептан, н-октан, циклогексан, метилциклогексан); ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилолы); галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод); алифатические спирты (например, метанол, этанол, пропан-1-ол, пропан-2-ол, бутан-1-ол, 2-метилпропан-1-ол, бутан-2-ол, 2-метилпропан-2-ол, пентан-1-ол, 3-метил-бутан-1-ол, гексан-1-ол, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, 2-бутоксиэтанол, 2-(2-метоксиэтокси)этанол, 2-(2-этоксиэтокси)этанол, 2-(2-бутоксиэтокси)этанол); простые эфиры (например, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, дибутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан, 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан, 1-этокси-2-(2-этоксиэтокси)этан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан); кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон); сложные эфиры (метилацетат, этилацетат); азотсодержащие растворители (например, формамид, *N*, *N*-диметилформамид, ацетонитрил, *N*-метилпирролидон, пиридин, хинолин, нитробензол); серосодержащие растворители (например, дисульфид углерода, диметилсульфоксид, тетрагидротиофен-1,1-диоксид); и фосфорсодержащие растворители (например, гексаметилфосфорный триамид).

[0118] На схемах ниже идентификаторы заместителей (L , n , r , R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , X^3 , X^4 и X^5) определены выше для формулы 1. Однако, как упоминалось ранее, некоторые из исходных материалов и промежуточных продуктов могут включать защитные группы, которые удаляются до получения конечного продукта. В таких случаях идентификатор заместителя относится к группам, определенным в формуле 1, и к тем фрагментам с соответствующими защитными группами. Например, исходный материал или промежуточный продукт в схемах может включать R^{10} , имеющий потенциально реакционноспособный (вторичный) амин. В таких случаях R^{10} будет включать фрагмент с или без, скажем, группы Woc или Cbz , присоединенной к амину.

[0119] На Схеме А проиллюстрирован общий метод получения соединений формулы 1. В соответствии с этим методом арил- или гетероарил(алкил или оксиалкил)амин ($A1$) вводят в реакцию с карбоновой кислотой ($A2$) или подходящей солью присоединения основания (например, литиевая соль). Реакцию проводят с использованием стандартных амидных конденсирующих агентов, таких как HATU, DCC, EDC гидрохлорида, ТЗР или 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия иодид, в присутствии ненуклеофильного основания (например, Et_3N , DIPEA) и одного или более совместимых растворителей (например, ACN, ДХМ, DMA, ДМФА, NMP, пиридин, ТГФ). Связывание амидов может быть осуществлено при температурах, которые находятся в диапазоне от комнатной температуры до около 80 °C. HOBT может использоваться для облегчения протекания реакции.

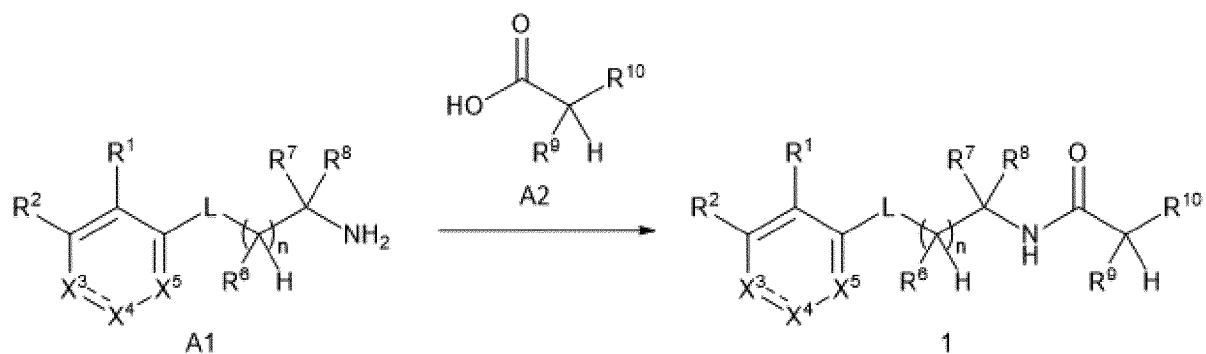


Схема А

[0120] Хотя это не проиллюстрировано на Схеме А, карбоновая кислота (А2) может включать R^{10} с защищенным (например, Вос-замещенным) вторичным амином. В таких случаях с амина впоследствии снимают защиту (например, обработкой кислотой) после амидной конденсации, чтобы образовать вторичный амин, который может быть алкилирован, например, в результате реакции с алкилгалогенидом ($R^{12}Y^1$, где $R^{12}=C_{1-4}$ алкил и C_{3-6} циклоалкил, каждый, замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, и $Y^1=Br, I$) в присутствии ненуклеофильного основания (например, K_2CO_3) и совместимого растворителя (например, ДМСО) с получением R^{10} с требуемым R^{12} . Альтернативно, вторичный амин может вступать в реакцию с соответствующим алкилальдегидом в кислых условиях в присутствии мягкого восстанавливающего агента, такого как цианоборгидрид натрия или ацетоксиборгидрид натрия, и совместимого растворителя (например, MeOH, ДХМ) с получением R^{10} с требуемым R^{12} . Стадии *N*-алкилирования и восстановительного аминирования можно проводить при температуре окружающей среды или выше.

[0121] На Схеме В проиллюстрирован второй общий способ получения соединений формулы 1 ($L=O$, $X^5=N$). В соответствии с данным методом гидроксиалкиламин (В1) вступает в реакцию с карбоновой кислотой (А2) с образованием гидроксиалкиламида (В2). Как и на Схеме А, реакцию проводят с использованием стандартных амидных конденсирующих агентов в одном или более совместимых растворителях при комнатной температуре до около 80 °C, необязательно с добавлением HOBT. Гидроксиалкиламид (В2) впоследствии вступает в реакцию с арильным или гетероарильным реагентом (В3, $Y^2=F, Cl, Br$) в присутствии сильного ненуклеофильного основания (например, NaH) и совместимого полярного апротонного растворителя (например, ДМФА) с получением соединения формулы 1. S_NAr реакцию можно проводить при температуре окружающей среды или выше.

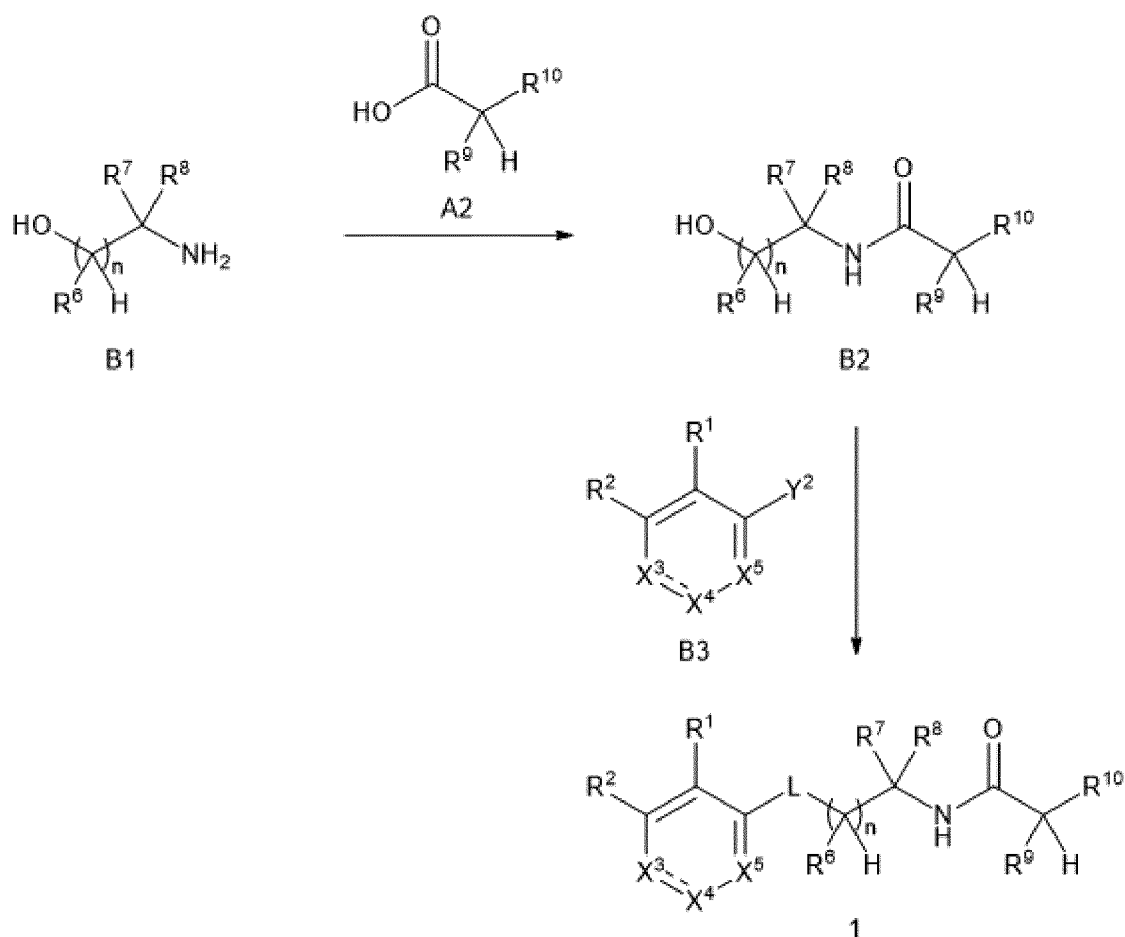


Схема В

[0122] На Схеме С проиллюстрирован третий общий способ получения соединений формулы 1, когда R^{10} представляет собой азетидин-1-илметил или пирролидин-1-илметил (Формула 1А, $s=1$ или 2). В соответствии с данным методом арил или гетероарил(алкил или оксиалкил)амин (А1) вводят в реакцию с α,β -ненасыщенной карбоновой кислотой (С1). Как и на Схеме А, реакцию проводят с использованием стандартных амидных конденсирующих агентов в одном или более совместимых растворителях при комнатной температуре до около 80 °С, необязательно с добавлением НОВt. Полученный амид (С2) вводят в реакцию с азетидином или пирролидином (С3) в протонном растворителе (МеОН, вода) при повышенной температуре (например, 50-100 °С) с получением соединения формулы 1А.

[0123] Способы, изображенные на схемах, можно варьировать по желанию. Например, защитные группы могут быть добавлены или удалены, а продукты могут быть дополнительно проработаны, например, путем алкилирования, ацилирования, гидролиза, окисления, восстановления, амидирования, сульфонирования, алкинирования и тому подобного для получения желаемого конечного продукта. Кроме того, любой промежуточный или конечный продукт, который содержит смесь стереоизомеров, может быть необязательно очищен методом хиральной колоночной хроматографии (например, сверхкритической жидкостной хроматографии) или методом дериватизации с оптически чистыми реагентами, как описано выше, с получением желаемого стереоизомера.

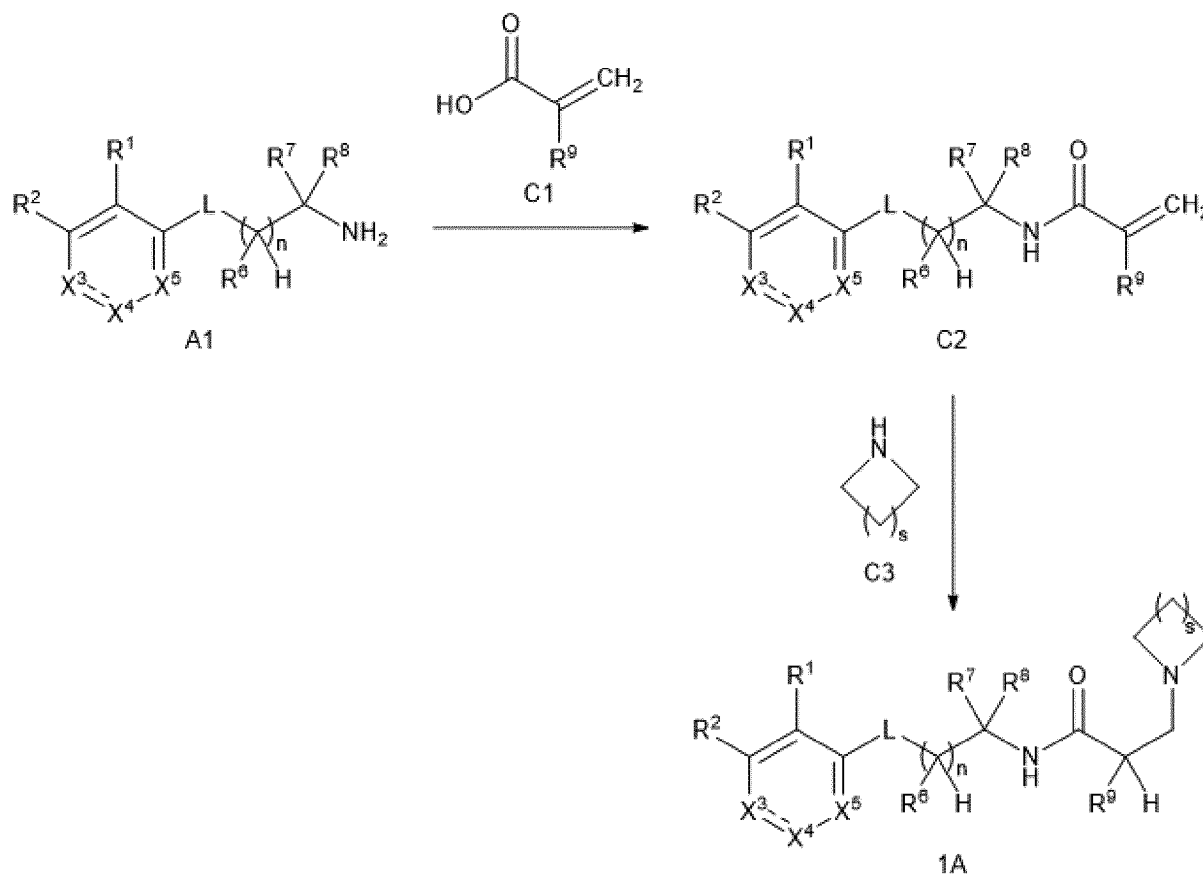


Схема С

[0124] Соединения формулы 1, которые включают соединения, названные выше, и их фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты, должны быть оценены по их биофармацевтическим свойствам, таким как растворимость и стабильность раствора при pH, проницаемость и тому подобное, чтобы выбрать подходящую лекарственную форму и путь введения. Соединения, которые предназначены для фармацевтического применения, могут вводиться в виде кристаллических или аморфных продуктов и могут быть получены, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок такими способами, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, сушка распылением, сушка испарением, микроволновая сушка или радиочастотная сушка.

[0125] Соединения формулы 1 можно вводить отдельно или в комбинации друг с другом или с одним или более фармакологически активными соединениями, которые отличаются от соединений формулы 1. Обычно одно или более из этих соединений вводят в виде фармацевтической композиции (состава) в ассоциации с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Выбор эксципиентов зависит, среди прочего, от конкретного способа введения, влияния эксципиента на растворимость и стабильность, а также от природы лекарственной формы. Применимые фармацевтические композиции и способы их получения можно найти, например, в A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000).

[0126] Соединения формулы 1 можно вводить перорально. Пероральное применение может включать проглатывание, и в этом случае соединение попадает в кровоток через

желудочно-кишечный тракт. Альтернативно или дополнительно, пероральное применение может включать введение через слизистую оболочку (например, буккальное, подъязычное, надъязычное введение), в этом случае соединение попадает в кровоток через слизистую оболочку полости рта.

[0127] Композиции, подходящие для перорального применения, включают твердые, полутвердые и жидкие системы, такие как таблетки; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульти- или наночастицы, жидкости или порошки; пастилки, которые могут быть заполнены жидкостью; жевательные таблетки; гели; быстро диспергируемые лекарственные формы; пленки; вагинальные капсулы; спреи; и буккальные или мукоадгезивные пластыри. Жидкие составы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие составы могут использоваться в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах (изготовленных, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и обычно включают носитель (например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло) и один или более эмульгирующих агентов, суспендирующих агентов или оба. Жидкие композиции также могут быть получены путем восстановления твердого вещества (например, из саше).

[0128] Соединения формулы 1 также можно использовать в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как те, которые описаны в Liang и Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986.

[0129] Для таблетированных лекарственных форм в зависимости от дозы активный фармацевтический ингредиент (АФИ) может составлять от около 1 до около 80% масс. лекарственной формы или, более типично, от около 5 до около 60% масс. лекарственной формы. В дополнение к АФИ таблетки могут включать один или более разрыхлителей, связующих веществ, разбавителей, поверхностно-активных веществ, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ, антиоксидантов, красителей, ароматизаторов, консервантов и веществ, корректирующих вкус. Примеры разрыхлителей включают крахмал гликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, C₁₋₆ алкилзамещенную гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и альгинат натрия. Обычно разрыхлитель будет составлять от около 1 до около 25% масс. или от около 5 до около 20% масс. лекарственной формы.

[0130] Связующие вещества обычно используют для придания связующих качеств составу таблетки. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, натуральные и синтетические смолы, поливинилпирролидон, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки могут также содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и двузамещенный кальция фосфат дигидрат.

[0131] Таблетки могут также включать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, а также вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния и тальк. В случае присутствия поверхностно-активные вещества могут составлять от около 0,2 до около 5% масс. таблетки, а вещества, способствующие скольжению, могут составлять от около 0,2 до около 1% масс. таблетки.

[0132] Таблетки могут также содержать смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества могут составлять от около 0,25% масс. до около 10% масс. или от около 0,5% масс. до около 3% масс. таблетки.

[0133] Смеси таблеток могут быть спрессованы напрямую или путем вальцевания с образованием таблеток. Смеси таблеток или части смесей, альтернативно, могут быть гранулированы методом влажной, сухой грануляции или грануляции из расплава, отверждены из расплава или экструдированы перед таблетированием. Если желательно, перед смешиванием один или более компонентов могут быть подвергнуты подгонке по размеру путем просеивания или измельчения или обоими методами. Готовая лекарственная форма может содержать один или более слоев и может иметь покрытие, не иметь покрытия или быть инкапсулированной. Иллюстративные таблетки могут содержать до около 80% масс. АФИ, от около 10% масс. до около 90% масс. связующего вещества, от около 0% масс. до около 85% масс. разбавителя, от около 2% масс. до около 10% масс. разрыхлителя и от около 0,25 до около 10% масс. смазывающего вещества. Для обсуждения смешивания, гранулирования, измельчения, просеивания, таблетирования, нанесения покрытия, а также описания альтернативных методов приготовления лекарственных препаратов см. A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3* (2d ed., 1990); и D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81* (1997).

[0134] Используемые пероральные пленки для применения человеком или в ветеринарии представляют собой гибкие водорастворимые или набухающие в воде тонкопленочные лекарственные формы, которые могут быть быстрорастворимыми или мукоадгезивными. В дополнение к АФИ типичная пленка включает один или более пленкообразующих полимеров, связующих веществ, растворителей, увлажнителей, пластификаторов, стабилизаторов или эмульгаторов, модификаторов вязкости и растворителей. Другие пленочные ингредиенты могут включать антиоксиданты, красители, ароматизаторы и усилители вкуса, консерванты, вещества, стимулирующие выделение слюны, охлаждающие вещества, соразтворители (в том числе масла), смягчающие вещества, наполнители, противовспенивающие вещества, поверхностно-активные вещества и вещества, корригирующих вкус. Некоторые компоненты состава могут выполнять более одной функции.

[0135] Помимо требований к дозированию, количество АФИ в пленке может зависеть от ее растворимости. В случае растворимости в воде АФИ обычно составляет от около 1 до около 80% масс. нерастворяющихся компонентов (растворенных веществ) в

пленке или от около 20 до около 50% масс. растворенных веществ в пленке. Менее растворимый АФИ может составлять большую долю композиции, обычно до около 88% масс. нерастворяющихся компонентов в пленке.

[0136] Пленкообразующий полимер может быть выбран из природных полисахаридов, белков или синтетических гидроколлоидов и обычно составляет от около 0,01 до около 99% масс. или от около 30 до около 80% масс. пленки.

[0137] Пленочные лекарственные формы обычно готовят методом сушки испарением тонких водных пленок, нанесенных на отслаиваемую подложку или бумагу, которую можно проводить в сушильной печи или туннеле (например, в комбинированном устройстве для сушки покрытия), в оборудовании для лиофилизации или в вакуумной печи.

[0138] Применимые твердые составы для перорального применения могут включать составы с немедленным высвобождением и составы с модифицированным высвобождением. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение. Общее описание подходящих составов с модифицированным высвобождением см. в патенте США № 6106864. Подробнее о других применяемых технологиях высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические частицы и частицы с покрытием см. в Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2):1-14.

[0139] Соединения формулы 1 также можно вводить непосредственно в кровоток, мышцу или внутренний орган субъекта. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольчатые инъекторы, включая инъекторы с микроиглами, безыгольные инъекторы и инфузионные устройства.

[0140] Парентеральные составы, как правило, представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (например, pH от около 3 до около 9). Однако для некоторых применений соединения формулы 1 могут быть более подходящим образом приготовлены в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенной формы для использования в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода. Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях (например, методом лиофилизации) может быть легко осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методов.

[0141] Растворимость соединений, которые используются при приготовлении парентеральных растворов, может быть повышена с помощью соответствующих методик приготовления составов, таких как включение агентов, повышающих растворимость. Составы для парентерального введения могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением

включают отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение. Таким образом, соединения формулы 1 могут быть приготовлены в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких составов включают покрытые лекарственным средством стенты и мягкие лекарственные формы и суспензии, содержащие загруженные лекарственным средством микросферы поли(DL-молочной-гликолевой) кислоты (PGLA).

[0142] Соединения формулы 1 также можно применять местно, вводить внутрикжно или трансдермально в кожу или слизистую оболочку. Типичные составы для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, дандажи и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители могут включать спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Составы для местного применения могут также включать усилители проникновения. См., например, Finnin и Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958 (1999).

[0143] Другие способы местного применения включают доставку путем электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и инъекцию при помощи микроигл или безыгольную инъекцию (например, Powderject™ и Bioject™). Составы для местного применения могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения как описано в данном документе выше.

[0144] Соединения формулы 1 также можно вводить интраназально или ингаляцией, обычно в форме сухого порошка, аэрозольного спрея или назальных капель. Ингалятор можно использовать для введения сухого порошка, который содержит только АФИ, порошковую смесь АФИ и разбавителя, такого как лактоза, или частицу смешанного компонента, которая включает АФИ и фосфолипид, такой как фосфатидилхолин. Для интраназального применения порошок может включать биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин. Контейнер под давлением, насос, распылитель, распылитель или атомайзер могут быть использованы для создания аэрозольного спрея из раствора или суспензии, содержащей АФИ, один или более агентов для диспергирования, солюбилизации или пролонгирования высвобождения АФИ (например, EtOH с водой или без воды) один или более растворителей (например, 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан), которые служат в качестве пропеллента, и необязательное поверхностно-активное вещество, такое как сорбитан триолеат, олеиновая кислота или олиголактиновая кислота. Атомайзер, использующий электрогидродинамику, может быть использован для получения мелкодисперсного тумана.

[0145] Перед использованием в сухом порошкообразном или суспензионном составе лекарственный продукт обычно измельчают до размера частиц, подходящего для доставки путем ингаляции (обычно 90% частиц в расчете на объем с наибольшим размером менее 5

микрон). Это может быть достигнуто любым подходящим способом уменьшения размера, таким как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритической жидкостью, гомогенизация под высоким давлением или сушка распылением.

[0146] Капсулы, блистеры и картриджи (изготовленные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть приготовлены таким образом, чтобы они содержали порошковую смесь активного соединения, подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал, а также модификатор активности, такой как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или моногидратированной. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

[0147] Подходящий состав раствора для использования в атомайзере с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана может содержать от около 1 мкг до около 20 мг АФИ при каждом дозировании, а объем дозирования может варьироваться от около 1 мкл до около 100 мкл. Типичная композиция может содержать одно или более соединений формулы 1, пропиленгликоль, стерильную воду, EtOH и NaCl. Альтернативные растворители, которые можно использовать вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

[0148] Составы для ингаляционного введения, интраназального введения или обоих могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения с использованием, например, PGLA. Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к составам, предназначенным для ингаляционного/интраназального введения.

[0149] В случае ингаляторов сухого порошка и аэрозолей единица дозирования определяется с помощью клапана, который доставляет отмеренное количество. Единицы обычно сконструированы для введения отмеренной дозы или «впрыскивания», содержащего от около 10 мкг до около 1000 мкг АФИ. Общая суточная доза обычно составляет от около 100 мкг до около 10 мг, которую можно вводить в виде одной дозы или, чаще, в виде разделенных доз в течение дня.

[0150] Активные соединения можно вводить ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао является традиционной основой для суппозитория, но при необходимости могут использоваться различные альтернативные варианты. Составы для ректального или вагинального введения могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения как описано в данном документе выше.

[0151] Соединения формулы 1 также можно вводить непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом стерильном физиологическом растворе с регулируемым pH. Другие составы, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, гели, биоразлагаемые имплантаты (например, абсорбируемые гелевые губки, коллаген), небiorазлагаемые имплантаты

(например, силикон), капсулы-имплантаты, линзы и системы в виде частиц или везикул, такие как ниосомы или липосомы. Состав может включать один или более полимеров и консервант, такой как хлорид бензалкония. Типичные полимеры включают сшитую полиакриловую кислоту, поливиниловый спирт, гиалуроновую кислоту, целлюлозные полимеры (например, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу) и гетерополисахаридные полимеры (например, геллановую камедь). Такие составы также могут быть доставлены путем ионтофореза. Составы для глазного или ушного введения могут быть приготовлены для немедленного или модифицированного высвобождения как описано в данном документе выше.

[0152] Для улучшения их растворимости, скорости растворения, коррекции вкуса, биодоступности или стабильности соединения формулы 1 могут быть скомбинированы с растворимыми макромолекулярными веществами, включая циклодекстрин и его производные и полиэтиленгликольсодержащие полимеры. Например, комплексы АФИ-циклодекстрин, как правило, применимы для большинства лекарственных форм и путей введения. Можно использовать как комплексы включения, так и невключения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с АФИ циклодекстрин можно использовать в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины обычно используются для этих целей. См., например, WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148.

[0153] Как отмечено выше, одно или более соединений формулы 1, включая соединения, конкретно названные выше, и их фармацевтически активные комплексы, соли, сольваты и гидраты, можно комбинировать друг с другом или с одним или более другими фармацевтически активными соединениями для лечения различных заболеваний, состояний и расстройств. В таких случаях активные соединения могут быть скомбинированы в одной лекарственной форме, как описано выше, или могут поставляться в форме набора, который подходит для совместного введения композиций. Набор включает (1) две или более различных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы 1; и (2) устройство для раздельного хранения двух фармацевтических композиций, такое как разделенный флакон или пакет из разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является известная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток или капсул. Набор подходит для введения различных типов лекарственных форм (например, пероральных и парентеральных) или для введения различных фармацевтических композиций с отдельными интервалами дозирования, или для титрования различных фармацевтических композиций относительно друг друга. Для облегчения соблюдения пациентом режима лечения набор, как правило, содержит инструкции по применению и может быть снабжен памяткой.

[0154] Для введения человеку общая суточная доза заявленных и описанных соединений обычно находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 3000 мг в зависимости от пути введения. Например, для перорального введения может потребоваться общая суточная доза от около 1 мг до около 3000 мг, тогда как для внутривенной дозы может

потребоваться только общая суточная доза от около 0,1 мг до около 300 мг. Общая суточная доза может вводиться однократно или разделенными дозами и, по усмотрению врача, может выходить за пределы типичных диапазонов, указанных выше. Хотя эти дозы основаны на среднестатистическом человеке, имеющем массу тела от около 60 кг до около 70 кг, врач сможет определить подходящую дозу для пациента (например, ребенка), масса которого выходит за пределы данного диапазона массы тела.

[0155] Как указано выше, соединения формулы 1 могут применяться для лечения заболеваний, расстройств и патологических состояний, при которых показано активация SSTR4. Такие заболевания, расстройства и патологические состояния обычно относятся к любому нездоровому или аномальному состоянию у субъекта, для которого активация SSTR4 обеспечивает терапевтический эффект. Более конкретно, соединения формулы 1 можно применять для лечения заболеваний, расстройств или патологических состояний ЦНС, включая болезнь Альцгеймера, и других форм деменции (т. е. основных или легких нейрокогнитивных расстройств), связанных с одним или более заболеваниями, включая лобно-височную лобарную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, сосудистые заболевания, черепно-мозговые травмы, употребление психоактивных веществ или лекарств, ВИЧ-инфекцию, прионную болезнь, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. Соединения формулы 1 также можно применять для лечения основных или легких нейрокогнитивных расстройств, связанных с депрессией, шизофренией, биполярным расстройством и аутизмом. Кроме того, соединения формулы 1 можно применять для лечения тревоги и лечения эпилепсии.

[0156] Заявленные и описанные соединения могут быть скомбинированы с одним или более другими фармакологически активными соединениями или видами терапии для лечения одного или более расстройств, заболеваний или патологических состояний, для которых показано SSTR4. Такие комбинации могут оказывать значительные терапевтические эффекты, включая меньшее количество побочных эффектов, улучшенную способность к лечению необеспеченные слои населения или синергетическую активность. Например, соединения формулы 1, которые включают соединения, конкретно названные выше, и их фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты, можно вводить одновременно, последовательно или отдельно в комбинации с одним или более соединениями или терапиями для лечения болезни Альцгеймера, включая ингибиторы бета-секретазы, ингибиторы гамма-секретазы, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, такие как апазон, аспирин, цекоксиб, диклофенак (с мизопростолом и без него), дифлунизал, этодолак, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, меклофенамонат натрия, мефенамовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, оксaproзин, фенилбутазон, пироксикам, салицилаты холина и магния, сальсалат и сулиндак), витамин Е и антиамилоидные антитела. Конкретные примеры соединений, применяемых для лечения болезни Альцгеймера, включают в себя донепезил, ривастигмин, мемантин и галантамин.

[0157] Помимо лекарств, используемых для улучшения когнитивных функций, соединений формулы 1 можно комбинировать с седативными, снотворными, анксиолитическими, антипсихотическими средствами, транквилизаторами и другими лекарствами, которые используются при лечении болезни Альцгеймера. Например, соединения формулы 1 можно комбинировать с одним или более агентами для лечения депрессии (антидепрессанты) и/или шизофрении (атипичные или типичные антипсихотики), включая амитриптилин, амоксапин, арипипразол, азенапин, бупропион, хлордiazепоксид, хлорпромазин, клозапин, дезипрамин, десвенлафаксин, доксепин, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флуоксетин, флуфеназин, галоперидол, илоперидон, имипрамин, изокарбоксазид, ламотриджин, левомилнаципран, луразидон, миртазапин, нефазодон, нортриптилин, оланзапин, палиперидон, пароксетин, перфеназин, фенелзин, протриптилин, кветиапин, рисперидон, селегилин, сертралин, транилципромин, тразодон, тримипрамин, венлафаксин, вилазодон и вортиоксетин, а также зипрасидон.

[0158] Аналогичным образом, соединения формулы 1 можно комбинировать с одним или более агентами для лечения тревожности (анксиолитиками), включая бензодиазепины (алпразолам, хлордiazепоксид, клобазепам, клоназепам, клоразепат, диазепам, эстазолам, флуразепам, лоразепам, мидазолам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам и триазолам), антигистаминные препараты (гидроксизин), небензодиазепиновые препараты (эзопиклон, залеплон, золпидем и зопиклон) и буспирон.

[0159] Соединения формулы 1 также можно комбинировать с одним или более агентами для лечения эпилепсии (противоэпилептическими или противосудорожными средствами), включая ацетазоламид, карбамазепин, клобазам, клоназепам, эсликарбазепин ацетат, этосуксимид, габапентин, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, нитразепам, окскарбазепин, перампанел, пирацетам, фенобарбитал, фенитоин, прегабалин, примидон, ретигабин, руфинамид, вальпроат натрия, стирипентол, тиагабин, топирамат, вигабатрин и зонизамид.

[0160] БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

[0161] Биологическая активность соединения формулы 1 в отношении SSTR4 может быть определена с использованием следующих *in vitro* и *in vivo* методов.

[0162] Ингибирование стимулированного форсколином цАМФ в клетках со сверхэкспрессией SSTR4

[0163] Этот клеточный анализ измеряет способность соединений ингибировать стимулированный форсколином цАМФ в клетках CHO-K1, сверхэкспрессирующих SSTR4. Клетки CHO-K1, сверхэкспрессирующие SSTR4 (CHO-SSTR4), приобретены у DiscoveRx (код продукта 95-0059C2). Клетки CHO-SSTR4 поддерживают в среде F12K с 10% фетальной бычьей сывороткой (Hyclone), 1% пеницилина/стрептомицина (Life Technologies) и 800 мкг/мл G418 (Life Technologies). Для проведения анализа 3000 клеток высевает на лунку в белый 384-луночный планшет (Corning 3570) в 50 мкл полной среды, и клеткам дают возможность прикрепиться в течение 16 часов при 37 °C, инкубатор 5% CO₂. На следующий день культуральную среду удаляют из клеток и клетки промывают

(добавляют, затем удаляют) буфером Кребса - Рингера (ZenBio, KRB-1000 мл). Тестируемые соединения суспендировали в ДМСО и разводили в буфере для стимуляции: буфер Кребса - Рингера плюс 0,5% БСА (Roche), 300 мкМ IBMX (Sigma) и 350 нМ форсколина. Клетки инкубируют в 10 мкл соединения/буфера для стимуляции в течение 30 минут при комнатной температуре. Уровни цАМФ в клетках определяют с помощью набора HTRF LANCE Ultra cAMP (Perkin Elmer, номер по каталогу TRF0264).

[0164] Анализ проводят в соответствии с инструкциями производителя. В каждую лунку добавляют пять мкл разбавленного стрептавидина, меченного Eu-W8044 (раствор: 1:50 в буфере для обнаружения цАМФ). Затем в каждую лунку добавляют 5 мкл разбавленного биотина цАМФ (раствор: 1:150 в буфере для обнаружения цАМФ). Планшеты накрывают и дают инкубироваться в течение 60 минут при комнатной температуре на шейкере. HTRF (665 нм/615 нм) считывают на планшет-ридере Perkin Elmer ENVISION. Значения pEC_{50} генерируются с использованием операционного управления для управления данными скрининга.

[0165] Анализ конкурентного связывания соматостатина SSTR4 I-125

[0166] Этот мембранный анализ измеряет способность соединений конкурентно ингибировать связывание меченного I-125 соматостатина с SSTR4 в мембранах из CHO-K1, которые сверхэкспрессируют SSTR4. Мембраны из клеток CHO-K1, сверхэкспрессирующих SSTR4, приобретены у Perkin Elmer (номер по каталогу ES-524-M400UA). Исследуемые соединения суспендируют в ДМСО, а затем разводят в аналитическом буфере (25 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 1 мкМ CaCl₂, 0,5% БСА) плюс 0,2 нМ I-125 меченый соматостатин (номер по каталогу Perkin Elmer NEX389). Пятьдесят мкл соединения/I-125 соматостатина в аналитическом буфере добавляют на лунку в 96-луночный поли-пропиленовый планшет. Затем на лунку добавляют 1 мкг мембран SSTR4 в 50 мкл аналитического буфера. Планшет инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре. Фильтры FilterMat A (номер по каталогу Perkin Elmer 1450-421) предварительно замачивают в 0,5% PEI (номер по каталогу Sigma P3143). Содержимое аналитического планшета переносят на фильтры с помощью сборщика клеток TomTech и промывают 5 раз 20 mM HEPES, 100 mM NaCl. Фильтры сушат в микроволновой печи, затем переносят в мешок для образцов, содержащий сцинтилляционный лист (номер по каталогу Perkin Elmer 1450-441). Листы сцинтиллятора расплавляют на фильтры с помощью теплового блока. Затем фильтры считывают сцинтилляционным счетчиком MicroBeta. Кривые связывания K_i генерируют с использованием операционного управления для управления данными скрининга, а результаты представлены в виде pIC_{50} .

[0167] Конкурентный анализ связывания соматостатина SSTR1 I-125 на селективность по сравнению с SSTR1

[0168] Этот мембранный анализ измеряет способность соединений конкурентно ингибировать связывание меченного I-125 соматостатина с SSTR1 в мембранах из CHO-K1, которые сверхэкспрессируют SSTR1. Мембраны из клеток CHO-K1, сверхэкспрессирующих SSTR1, приобретены у Perkin Elmer (номер по каталогу ES-520-

M400UA). Исследуемые соединения суспендируют в ДМСО, а затем разводят в аналитическом буфере (25 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 1 мкМ CaCl₂, 0,5% БСА) плюс 0,4 нМ I-125 меченый соматостатин (номер по каталогу Perkin Elmer NEX389). Пятьдесят мкл соединения/I-125 соматостатина в аналитическом буфере добавляют на лунку в 96-луночный поли-пропиленовый планшет. Затем на лунку добавляют 10 нг мембран SSTR1 в 50 мкл аналитического буфера. Планшет инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре. Фильтры FilterMat A (номер по каталогу Perkin Elmer 1450-421) предварительно замачивают в 0,5% PEI (номер по каталогу Sigma P3143). Содержимое аналитического планшета переносят на фильтры с помощью сборщика клеток TomTech и промывают 5 раз 20 mM HEPES, 100 mM NaCl. Фильтры сушат в микроволновой печи, затем переносят в мешок для образцов, содержащий сцинтилляционный лист (номер по каталогу Perkin Elmer 1450-441). Листы сцинтиллятора расплавляют на фильтры с помощью теплового блока. Затем фильтры считывают сцинтилляционным счетчиком MicroBeta. Кривые связывания K_i генерируют с использованием операционного управления для управления данными скрининга, а результаты представлены в виде pIC₅₀.

[0169] *In vivo* Скрининг с использованием подкожного пентилентетразола (PTZ)

[0170] Швейцарских мышей Вебстер в возрасте 6-8 недель использовали в подкожной модели припадков PTZ. PTZ представляет собой ГАМКергический агент, который блокирует рецепторы ГАМК, тем самым подавляя все системы ЦНС и вызывая судороги у животных. Судороги можно оценить и количественно определить путем наблюдения за животными в данном исследовании. Таким образом, эта модель обеспечивает модель скрининга для тестирования соединений с противосудорожной активностью на мышах, которая определяется активностью соединения в отношении ингибируемого рецептора SSTR4. В соответствии с этим методом швейцарских мышей Вебстер в возрасте от 6 до 8 недель акклиматизируют в комнате для исследования до начала эксперимента (1 час). Затем животным (n=6/группа) вслепую вводят дозу несущей среды или тестируемого соединения, а через 15 минут подкожно вводят дозу PTZ. Животных оценивают в зависимости от времени, которое у них требуется, чтобы получить припадок, снижающий их способность стоять. Время оценивается как задержка до припадка. Количество и степень приступов также оцениваются, но не используются в конечных данных.

ПРИМЕРЫ

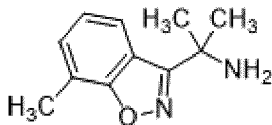
[0171] Следующие примеры предназначены для иллюстрации и не являются ограничивающими и представляют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения.

[0172] Спектры ¹H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены для многих соединений, представленных в следующих примерах. Характерные химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях в сторону слабого поля от тетраметилсилана с использованием обычных сокращений для обозначения основных пиков, включая с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет) и уш. (уширенный).

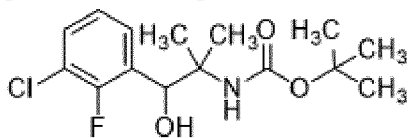
Следующие условные сокращения используют для обычных растворителей: CDCl_3 (дейтерохлороформ), $\text{DMSO}-d_6$ (дейтеродиметилсульфоксид), CD_3OD (дейтерометанол), CD_3CN (дейтероацетонитрил) и ТГФ- d_8 (дейтеротетрагидрофуран). Масс-спектры (m/z для $[\text{M}+\text{H}]^+$) регистрировали с использованием масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ИЭР-МР) или химической ионизацией при атмосферном давлении (ХИАП-МС).

[0173] Если указано, продукты определенных препаратов и примеров очищают с помощью ВЭЖХ с масс-селективной детекцией, флэш-хроматографии, препаративной ТСХ или СФХ. Хроматографию с обращенной фазой обычно проводят на колонке (например, Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм) в кислых условиях («кислотный режим») с элюированием ACN и водой подвижных фаз, содержащих 0,035% и 0,05% трифторуксусной кислоты (ТФУ), соответственно, или в основных условиях («основной режим», pH 9,5-10), элюируя водой и подвижными фазами вода/ацетонитрил 20/80 (об./об.), обе содержат 10 mM NH_4HCO_3 . Препаративную ТСХ обычно проводят на пластинах с силикагелем 60 F₂₅₄. В методах получения и примерах может использоваться СФХ для разделения энантимеров. После выделения с помощью хроматографии растворитель удаляют и продукт получают путем сушки в центробежном испарителе (например, GeneVac™), роторном испарителе, вакуумированной колбе и т. д. Реакции в инертной (например, азоте) или реакционноспособной (например, H_2) атмосфере обычно проводят при давлении около 1 атмосферы (14,7 фунтов/кв. дюйм).

[0174] ПОЛУЧЕНИЕ 1: 2-(7-метилбензо[d]изоксазол-3-ил)пропан-2-амин

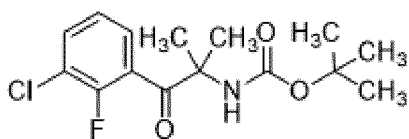


[0175] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамат



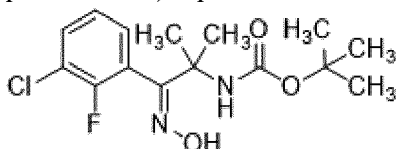
[0176] К раствору 1-хлор-2-фторбензола (5,3 г, 40,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли *n*-BuLi (1,6 М в гексане, 16 мл, 25,6 ммоль) по каплям при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Далее добавляли раствор *трет*-бутил-*N*-(1,1-диметил-2-оксоэтил)карбамата (2,00 г, 10,15 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных часа, а затем выливали в насыщенный водный NH_4Cl (80 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 10:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,1 г, 86%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,1.

[0177] СТАДИЯ В: *трет*-бутил-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамат



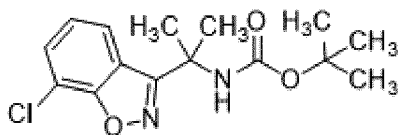
[0178] К раствору *трет*-бутил-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамата (3,0 г, 8,50 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли DMP (3,93 г, 9,26 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов, а затем доводили до pH 8 добавлением водного NaHCO₃. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (150 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 10:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,3 г, 81%). ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 316,1.

[0179] СТАДИЯ С: *трет*-бутил-(Z)-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиимино)-2-метилпропан-2-ил)карбамат



[0180] К раствору *трет*-бутил-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (2,3 г, 6,92 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли NaOAc (2,84 г, 34,6 ммоль) и NH₂OH·HCl (2,40 г, 34,6 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 часов, а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 5:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,1 г, 87%). ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 331,1.

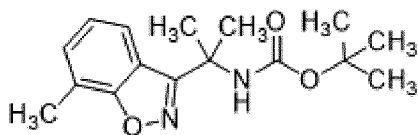
[0181] СТАДИЯ D: *трет*-бутил-(2-(7-хлорбензо[d]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат



[0182] К раствору *трет*-бутил-(Z)-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиимино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата (500 мг, 1,44 ммоль) в ТГФ (160 мл) добавляли *t*-BuOK (483 мг, 4,31 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов. Реакцию повторяли с использованием трех дополнительных порций *трет*-бутил-(Z)-(1-(3-хлор-2-фторфенил)-1-(гидроксиимино)-2-метилпропан-2-ил)карбамата (30 мг, 300 мг и 500 мг). Четыре порции объединяли и разбавляли EtOAc (300 мл). Органический слой промывали водой (300 мл x 2), а затем соевым раствором (300 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 5:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (900 мг, выход 64%, чистота 94%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 311,1.

[0183] СТАДИЯ Е: *трет*-бутил-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)карбамат

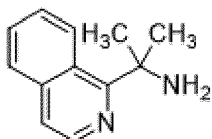


[0184] Смесь *трет*-бутил-(2-(7-хлорбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (900 мг, 2,72 ммоль, чистота 94%), метилбороновой кислоты (818 мг, 13,7 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (122 мг, 544 мкмоль), K_3PO_4 (2,89 г, 13,6 ммоль) и SPhos (224 мг, 544 мкмоль) в толуоле (20 мл) дегазировали и продували азотом (3 х). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 часов в атмосфере азота, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 3:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (600 мг, 71%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 291,1.

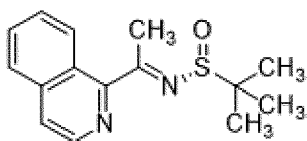
[0185] СТАДИЯ F: 2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-амин

[0186] К раствору *трет*-бутил-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (550 мг, 1,78 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (3,76 мл, 50,8 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали водным Na_2CO_3 (3×20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали препаративной ТСХ на силикагеле, используя ДХМ/MeOH (10:1) в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (203,4 мг, 58%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м. д. 1,69 (с, 6 H), 2,57 (с, 3 H), 7,18-7,24 (м, 1 H), 7,29-7,33 (м, 1 H), 7,69 (д, $J=8,2$ Гц, 1 H), ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 191,1.

[0187] ПОЛУЧЕНИЕ 2: 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амин



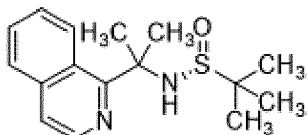
[0188] СТАДИЯ А: (*R*, *E*)-*N*-(1-(изохинолин-1-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



[0189] К раствору 1-(1-изохинолил)этанона (9,00 г, 52,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (7,65 г, 63,1 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (17,4 мл, 84,1 ммоль) при 15 °C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 8 часов в атмосфере азота, а

затем разбавляли EtOAc (100 мл) и гасили водой (5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 0,5 часа, и полученную коричневую суспензию фильтровали через слой Celite®. Фильтрат промывали солевым раствором (10 мл 3 х), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 3:1), с получением указанного в заголовке соединения (5,7 г, 39%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 275,1.

[0190] СТАДИЯ В: (*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

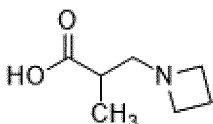


[0191] К раствору (*R*, *E*)-*N*-(1-(изохинолин-1-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (13,5 г, 49,2 ммоль) в толуоле (260 мл) добавляли MeMgBr (3 M in Et₂O, 49,2 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов в атмосфере азота, а затем гасили насыщенным водным NH₄Cl (150 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до 15 °С и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 1:1), с получением указанного в заголовке соединения (10 г, 70%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 291,1.

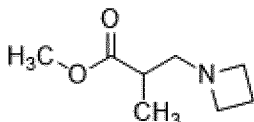
[0192] СТАДИЯ С: 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амин

[0193] К раствору (*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,0 г, 17,2 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли HCl (4 M в диоксане, 25,8 мл) при 15 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (3×20 мл) при 15 °С в течение 0,5 часа. Полученную суспензию фильтровали, и фильтр-прессную лепешку сушили под вакуумом с получением бис-HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,9 г, 87%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 1,94 (с, 6 H), 7,71-7,76 (м, 1 H), 7,84 (т, $J=7,3$ Гц, 1 H), 7,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1 H), 8,10 (д, $J=7,8$ Гц, 1 H), 8,45-8,52 (м, 2 H), 8,66 (уш. с, 3 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 187,2.

[0194] ПОЛУЧЕНИЕ 3: 3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропановая кислота



[0195] СТАДИЯ А: метил-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат

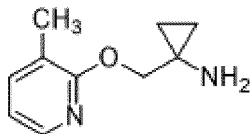


[0196] В круглодонную колбу, содержащую метил-2-метилпроп-2-еноат (5,91 г, 59,1 ммоль) в MeOH (4 мл), добавляли азетидин (1,00 г, 17,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов, а затем гасили водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (80 мл). Органический слой промывали водой (2×50 мл) и солевым раствором (2×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя ДХМ в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,8 г, 29%). ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 158,1.

[0197] СТАДИЯ В: 3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропановая кислота

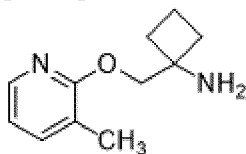
[0198] В круглодонную колбу, содержащую метил-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат (0,2 г, 1,27 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли LiOH·H₂O (2 М водный, 1,11 мл, 2,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов, а затем разбавляли EtOAc (10 мл). Водный слой доводили до pH 5-6 с помощью HCl (1 М), промывали ДХМ (2×30 мл) и лиофилизировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (270 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,17 (д, J=7,3 Гц, 3 H), 2,38-2,54 (м, 3 H), 3,11-3,29 (м, 2 H), 4,06-4,24 (м, 4 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 144,1.

[0199] ПОЛУЧЕНИЕ 4: 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропан-1-амин



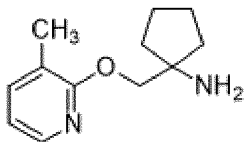
[0200] К раствору HCl соли (1-аминоциклопропил)метанола (3,80 г, 30,8 ммоль) в диоксане (80 мл) порциями добавляли NaNH (60% масс. в минеральном масле, 1,73 г, 43,2 ммоль) при 20 °C. Данную смесь перемешивали в течение 30 минут. Далее добавляли 2-фтор-3-метилпиридин (1,09 мл, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 68,5 часов, а затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 10 мкм, ID 25 мм x 150 мм), используя градиент 23-53% воды (с 0,04% NH₄OH и 10 mM NH₄HCO₃) в ACN. Содержащую продукт фракцию концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (142 мг, 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 0,49-0,53 (м, 2 H), 0,54-0,58 (м, 2 H), 1,99 (уш. с, 2 H), 2,17 (с, 3 H), 4,15 (с, 2 H), 6,85 (дд, J=7,2, 5,1 Гц, 1 H), 7,51 (д, J=7,0 Гц, 1 H), 7,89-7,97 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 179,2.

[0201] ПОЛУЧЕНИЕ 5: 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклобутан-1-амин



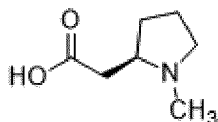
[0202] Указанное в заголовке соединение получали, как ПОЛУЧЕНИЕ 4, используя (1-аминоциклобутил)метанол (1,37 г, 13,5 ммоль), и получали в виде светло-желтого масла (152,2 мг, 17,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 1,57-1,74 (м, 2 Н), 1,77-1,86 (м, 2 Н), 2,01 (уш. д, $J=8,3$ Гц, 2 Н), 2,13 (с, 3 Н), 4,10 (с, 2 Н), 6,84 (дд, $J=7,0, 5,0$ Гц, 1 Н), 7,49 (д, $J=6,6$ Гц, 1 Н), 7,93 (уш. д, $J=2,9$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193,2.

[0203] ПОЛУЧЕНИЕ 6: 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопентан-1-амин



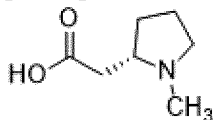
[0204] Указанное в заголовке соединение получали, как ПОЛУЧЕНИЕ 4, используя (1-аминоциклопентил)метанол (1,55 г, 13,5 ммоль), и получали в виде светло-желтого масла (110 мг, 12%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 1,38-1,47 (м, 2 Н), 1,57 (дт, $J=8,5, 5,8$ Гц, 2 Н), 1,60-1,66 (м, 2 Н), 1,72-1,79 (м, 2 Н), 2,15 (с, 3 Н), 4,06 (с, 2 Н), 6,83-6,88 (м, 1 Н), 7,48-7,53 (м, 1 Н), 7,94 (дд, $J=5,0, 1,2$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207,2.

[0205] ПОЛУЧЕНИЕ 7: (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусная кислота



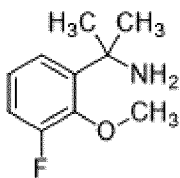
[0206] К HCl соли (*R*)-2-(пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (2,5 г, 15,1 ммоль) и водному формальдегиду (37% масс., 5,84 мл, 78,5 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли Pd/C (10% масс., 800 мг). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов в атмосфере H_2 (50 фунтов на кв. дюйм), а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, а затем переносили в EtOAc (10 мл). Данную смесь перемешивали в течение 20 минут. Твердые вещества собирали фильтрованием и совместно упаривали с толуолом (2 мл) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,4 г, 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 1,59-1,71 (м, 1 Н), 1,84-2,00 (м, 2 Н), 2,20-2,30 (м, 1 Н), 2,67-2,78 (м, 4 Н), 3,05 (уш. дд, $J=16,6, 4,5$ Гц, 2 Н), 3,40-3,60 (м, 2 Н), 10,15-12,66 (м, 2 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 144,2.

[0207] ПОЛУЧЕНИЕ 8: (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусная кислота

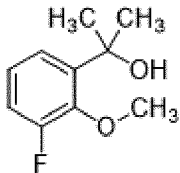


[0208] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 7, используя HCl соль (*S*)-2-(пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (1,68 г, 13,0 ммоль), водный формальдегид (37% масс., 5,04 мл, 67,7 ммоль) и Pd/C (10% масс., 510 мг) в MeOH (30 мл), и получали в виде белого твердого вещества (1,8 г, 77%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 1,59-1,73 (м, 1 Н), 1,82-2,03 (м, 2 Н), 2,20-2,35 (м, 1 Н), 2,64-2,82 (м, 4 Н), 2,94-3,09 (м, 2 Н), 3,41-3,66 (м, 2 Н), 9,97-13,14 (м, 2 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 144,2.

[0209] ПОЛУЧЕНИЕ 9: 2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-амин



[0210] СТАДИЯ А: 2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ол

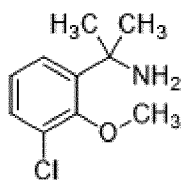


[0211] К раствору 1-бром-3-фтор-2-метоксибензола (1,00 г, 4,88 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли *i*-PrMgCl (2,0 М в ТГФ, 5,37 мл, 10,7 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Далее добавляли ацетон (340 мг, 5,85 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 минут, а затем гасили насыщенным водным NH₄Cl (50 мл) при 20°C и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 3:1), с получением указанного в заголовке соединения (197 мг, выход 20%, чистота 90%). ИЭР-МС *m/z* [M-OH]⁺ 167,1.

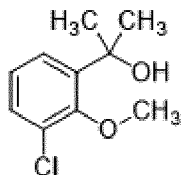
[0212] СТАДИЯ В: 2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-амин

[0213] К смеси 2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ола (1,50 г, 7,74 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли TMSN₃ (1,07 г, 9,29 ммоль) и BF₃·OEt₂ (1,32 г, 9,28 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут, а затем гасили NaHCO₃ (20 мл) при 20°C и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением азида, который впоследствии растворяли в ТГФ (10 мл) и обрабатывали LiAlH₄ (1 М в ТГФ, 7,74 мл, 7,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, а затем гасили водой (2 мл). Смесь обрабатывали водным NaOH (2 М, 2 мл) при 20 °С, разбавляли соевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Вторую порцию получали из 2-(3-фтор-2-метокси-фенил)пропан-2-ола (196 мг, 0,958 ммоль). Две порции объединяли и обрабатывали HCl (4 М в диоксане, 10 мл, 40,0 ммоль), перемешивали при 20°C в течение 2 минут, концентрировали досуха и промывали EtOAc (2×20 мл) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (800 мг, 36%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,76 (с, 6 H), 4,12 (д, *J*=3,2 Гц, 3 H), 7,08-7,18 (м, 1 H), 7,18-7,30 (м, 2 H); ИЭР-МС *m/z* [M-NH₂]⁺ 167,1.

[0214] ПОЛУЧЕНИЕ 10: 2-(3-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-амин



[0215] СТАДИЯ А: 2-(3-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ол

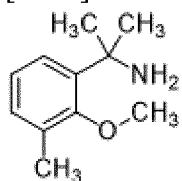


[0216] К раствору метил-3-хлор-2-метоксибензоата (2,00 г, 9,97 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли раствор MeMgBr (3,0 М в Et₂O, 7,31 мл) по каплям при -78°C в атмосфере азота. Через 10 минут реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали при 20°C в течение 4 часов. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным NH₄Cl (50 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 20:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (1,75 г, выход 83%, чистота 95%). ИЭР-МС m/z [M-OH]⁺ 183,1.

[0217] СТАДИЯ В: 2-(3-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-амин

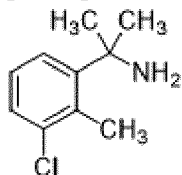
[0218] Указанное в заголовке соединение получали, как на СТАДИИ в ПОЛУЧЕНИИ 9, в которой 2-(3-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ол (1,84 г, 8,72 ммоль), TMSN₃ (1,21 г, 10,5 ммоль) и BF₃·OEt₂ (1,49 г, 10,45 ммоль) в толуоле (30 мл) вводили в реакцию с получением азида, который последовательно обрабатывали LiAlH₄ (1 М в ТГФ, 8,72 мл) в ТГФ (20 мл). Обработка кислотой (4 М HCl в диоксане, 10 мл) дала HCl соль указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,0 г, 49%). ИЭР-МС m/z [M-NH₂]⁺ 183,1.

[0219] ПОЛУЧЕНИЕ 11: 2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-амин

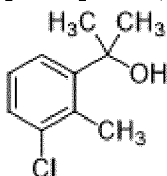


[0220] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 10, используя метил-2-метокси-3-метилбензоат (1,50 г, 8,32 ммоль) и MeMgBr (3,0 М в Et₂O, 6,10 мл, 18,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), и получали в виде белого твердого вещества (600 мг, 33% за две стадии). ИЭР-МС m/z [M-NH₂]⁺ 163,1.

[0221] ПОЛУЧЕНИЕ 12: 2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-амин



[0222] СТАДИЯ А: 2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-ол

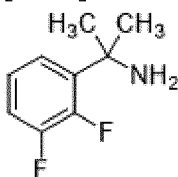


[0223] К раствору 1-бром-3-хлор-2-метилбензола (5,00 г, 24,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в смеси гексанов, 10,7 мл) по каплям при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Далее добавляли ацетон (1,97 мл, 26,8 ммоль) в ТГФ (10 мл), и смесь перемешивали при -78°C в течение дополнительных 30 минут, а затем нагревали до 20°C . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов, а затем гасили насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) при 20°C и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 5:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (3,0 г, выход 67%, чистота 95%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 167,1.

[0224] СТАДИЯ В: 2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-амин

[0225] Указанное в заголовке соединение получали, как на СТАДИИ В ПОЛУЧЕНИЯ 9, в которой 2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-ол (1,50 г, 8,12 ммоль), TMSN_3 (1,12 г, 9,75 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,38 г, 9,75 ммоль) в толуоле (20 мл) вводили в реакцию с получением азида, который последовательно обрабатывали LiAlH_4 (1 М в ТГФ, 8,12 мл, 8,12 ммоль) в ТГФ (10 мл). Обработка кислотой (4 М HCl в диоксане, 10 мл, 40,0 ммоль) дала HCl соль указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (600 мг, 33%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 167,1.

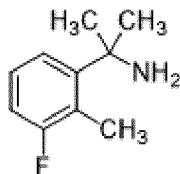
[0226] ПОЛУЧЕНИЕ 13: 2-(2,3-дифторфенил)пропан-2-амин



[0227] Смесь CeCl_3 (4,25 г, 17,2 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали в атмосфере азота при 20°C в течение 2 часов, а затем охлаждали до -78°C . Добавляли MeLi (3,1 М в диэтоксиметане, 5,54 мл), и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Далее добавляли 2,3-дифторбензонитрил (800 мг, 5,75 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (2 мл), а затем водный раствор аммиака (28%, 4 мл). Смесь перемешивали при -78°C , а затем нагревали до комнатной температуре, фильтровали через Celite® и промывали EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали водной HCl (2 М, 50 мл). Водную фазу промывали EtOAc (5×50 мл), доводили до pH 9 с помощью обработки NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный

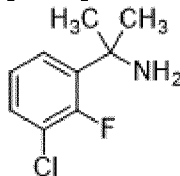
продукт обрабатывали HCl в диоксане (4 М, 20 мл) и концентрировали досуха. Остаток промывали EtOAc (2×50 мл). Твердую фазу собирали фильтрованием с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (600 мг, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,80 (с, 6 H), 7,19-7,33 (м, 2 H), 7,34-7,42 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 172,2.

[0228] ПОЛУЧЕНИЕ 14: 2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-амин



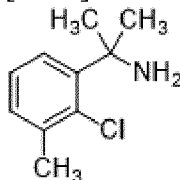
[0229] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 13, используя 3-фтор-2-метилбензонитрил (800 мг, 5,92 ммоль), CeCl_3 (4,38 г, 17,8 ммоль) и MeLi (3,1 М, 5,7 мл, 17,7 ммоль) в ТГФ (25 мл), и получали в виде белого твердого вещества (400 мг, 32%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 151,1.

[0230] ПОЛУЧЕНИЕ 15: 2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-амин



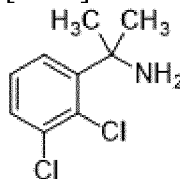
[0231] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 13, используя 3-хлор-2-фторбензонитрил (800 мг, 5,14 ммоль), CeCl_3 (4,30 г, 17,4 ммоль) и MeLi (3,1 М, 5,6 мл, 17,4 ммоль) в ТГФ (25 мл), и получали в виде белого твердого вещества (600 мг, 52%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188,6.

[0232] ПОЛУЧЕНИЕ 16: 2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-амин



[0233] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 13, используя 2-хлор-3-метилбензонитрил (800 мг, 5,28 ммоль), CeCl_3 (3,90 г, 15,8 ммоль) и MeLi (3,1 М, 5,08 мл, 15,7 ммоль) в ТГФ (25 мл), и получали в виде белого твердого вещества (300 мг, 25%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184,1.

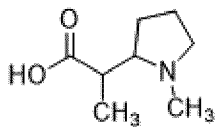
[0234] ПОЛУЧЕНИЕ 17: 2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-амин



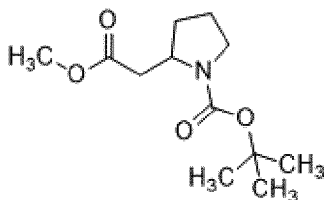
[0235] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 13, используя 2,3-дихлорбензонитрил (1,00 г, 5,81 ммоль), CeCl_3 (3,80 г, 15,3 ммоль) и MeLi

(3,1 М, 4,95 мл, 15,3 ммоль) в ТГФ (25 мл), и получали в виде белого твердого вещества (650 мг, 46%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 205,1.

[0236] ПОЛУЧЕНИЕ 18: 2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропановая кислота

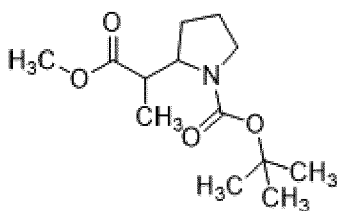


[0237] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



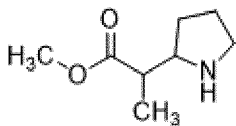
[0238] Диазометил(триметил)силан (2 М в гексане, 12 мл, 24 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-(1-*трет*-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (3,00 г, 13,1 ммоль) в MeOH (6 мл) и толуоле (6 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 3 часов, а затем концентрировали под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя петролейным эфиром/EtOAc (10:1). Чистую фракцию концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (3,0 г, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,47 (уш. с, 9 Н), 1,68-1,92 (м, 3 Н), 2,05 (уш. с, 1 Н), 2,31 (уш. дд, $J=15,2, 9,8$ Гц, 1 Н), 2,77-3,01 (м, 1 Н), 3,36 (уш. д, $J=5,1$ Гц, 2 Н), 3,68 (уш. с, 3 Н), 4,04-4,25 (м, 1 Н).

[0239] СТАДИЯ В: *трет*-бутил-2-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



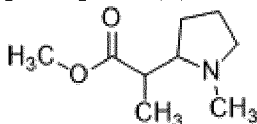
[0240] В круглодонную колбу, содержащую LiHMDS (1 М в ТГФ, 12,3 мл, 12,3 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли *трет*-бутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (1,00 г, 4,11 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 1 часа. Затем добавляли раствор MeI (1,23 мл, 19,7 ммоль) и НМРА (1,08 мл, 6,17 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение дополнительных 4 часов, а затем разбавляли насыщенным водным NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 10 мкм, ID 25 мм x 150 мм), используя градиент 50-80% воды (с 0,05% NH₄OH) в ACN, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (0,40 г, 35%).

[0241] СТАДИЯ С: метил-2-(пирролидин-2-ил)пропаноат



[0242] В круглодонную колбу, содержащую *трет*-бутил-2-(1-метокси-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0,40 г, 1,55 ммоль) в ДХМ (5 мл), добавляли ТФУ (1,23 г, 10,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов, а затем выливали в ледяную воду (5 мл) и доводили до pH 10 добавлением насыщенного водного Na₂CO₃. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×50 мл), и объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (330,0 мг). ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 158,1.

[0243] СТАДИЯ D: метил-2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропаноат

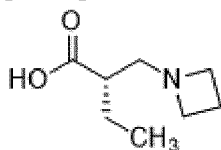


[0244] В круглодонную колбу, содержащую метил 2-(пирролидин-2-ил)пропаноат (0,120 г, 763 мкмоль) в DCE (3 мл), добавляли водный формальдегид (37% масс., 227 мкл, 3,05 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (647 мг, 3,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов, а затем гасили водой (5 мл) и насыщенного водного Na₂CO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (90,0 мг, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,11 (д, J=7,1 Гц, 1 H), 1,18 (д, J=7,1 Гц, 3 H), 1,58-1,78 (м, 3 H), 1,84 (к, J=7,7 Гц, 2 H), 2,29 (с, 1 H), 2,34 (с, 3 H), 2,36-2,43 (м, 1 H), 2,50-2,60 (м, 1 H), 2,62-2,74 (м, 1 H), 3,01-3,11 (м, 1 H).

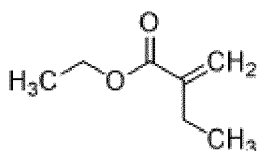
[0245] СТАДИЯ E: 2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропановая кислота

[0246] В круглодонную колбу загружали метил-2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропаноат (90,0 мг, 526 мкмоль) и водную HCl (3 M, 1,02 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов, а затем концентрировали в вакууме с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой смолы (142 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,26-1,35 (м, 3 H), 1,82-1,94 (м, 1 H), 2,04-2,21 (м, 3 H), 2,27-2,41 (м, 1 H), 2,97 (с, 3 H), 3,12-3,25 (м, 2 H), 3,47-3,56 (м, 1 H), 3,65-3,76 (м, 1 H).

[0247] ПОЛУЧЕНИЕ 19: (S)-2-(азетидин-1-илметил)бутановая кислота

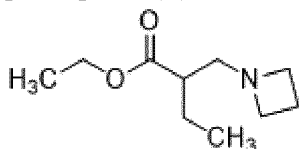


[0248] СТАДИЯ A: этил-2-метиленбутаноат



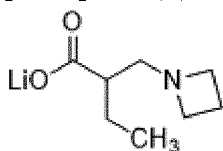
[0249] К раствору этил-2-этил-3-оксо-бутаноата (50,0 г, 316 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) медленно добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 350 мл) при -78°C . Раствор перемешивали в течение 0,5 часа. Добавляли параформальдегид (57,5 г, 633 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16,5 часов в атмосфере азота, а затем фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя петролейным эфиром./EtOAc (10:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости (35 г, 86%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,08 (т, $J=7,3$ Гц, 3 Н), 1,31 (т, $J=7,1$ Гц, 3 Н), 2,33 (к, $J=7,4$ Гц, 2 Н), 4,13-4,26 (м, 2 Н), 5,52 (д, $J=1,0$ Гц, 1 Н), 6,13 (с, 1 Н).

[0250] СТАДИЯ В: этил-2-(азетидин-1-илметил)бутаноат



[0251] К раствору азетидина HCl (28,1 г, 300 ммоль) в этаноле (180 мл) добавляли Et_3N (117,8 мл, 846,5 ммоль) и этил-2-метилебаноат (35 г, 273 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь объединяли со второй порцией (45 г) реакционной смеси и выливали в воду (400 мл) и экстрагировали ДХМ (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 10:1 до 1:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой жидкости (50 г), которую использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 0,88 (т, $J=7,5$ Гц, 3 Н), 1,23-1,27 (м, 3 Н), 1,47-1,60 (м, 2 Н), 2,01-2,04 (м, 2 Н), 2,28 (тт, $J=8,7$, 5,6 Гц, 1 Н), 2,40 (дд, $J=11,5$, 5,6 Гц, 1 Н), 2,67 (дд, $J=11,5$, 8,8 Гц, 1 Н), 3,15 (секст., $J=6,8$ Гц, 4 Н), 4,11-4,17 (м, 2 Н).

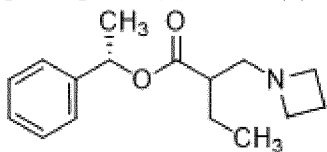
[0252] СТАДИЯ С: 2-(азетидин-1-илметил)бутаноат лития



[0253] К раствору этил-2-(азетидин-1-илметил)бутаноата (50 г, 270 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (11,3 г, 270 ммоль) в воде (50 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов, а затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без очистки (40 г, 91% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 0,74-0,83

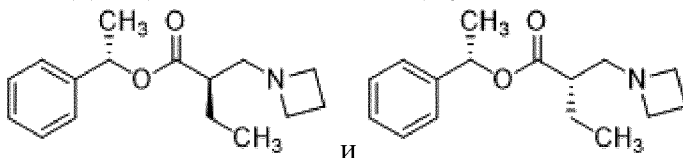
(м, 3 Н), 1,31-1,45 (м, 2 Н), 1,76-1,95 (м, 3 Н), 2,20 (дд, $J=11,3$, 6,8 Гц, 1 Н), 2,41-2,47 (м, 1 Н), 2,89-3,11 (м, 4 Н).

[0254] СТАДИЯ D: (*S*)-1-фенилэтил-2-(азетидин-1-илметил)бутаноат



[0255] К смеси 2-(азетидин-1-илметил)бутаноата лития (38 г, 233 ммоль) и (*S*)-1-фенилэтан-1-ола (38,1 г, 312 ммоль) в ДМФА (400 мл) добавляли EDC (89,3 г, 466 ммоль) и DMAP (56,9 г, 466 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем выливали в воду (250 мл) и экстрагировали EtOAc (2×350 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Реакционную смесь объединяли с тремя дополнительными порциями (24 г и 2×1 г) реакционной смеси и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 10:1 до 1:1), с получением бесцветного масла (90 г, неочищенное). Масло дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 5:1). Полученную бесцветную жидкость (84 г) дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (YMC Triart C18, 7 мкм, ID 50 мм x 250 мм), используя градиент 45-74% ACN в воде (с 0,04% NH_4OH +10 mM NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (38 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 0,75-0,94 (м, 3 Н), 1,46-1,65 (м, 5 Н), 1,92-2,03 (м, 2 Н), 2,27-2,51 (м, 2 Н), 2,61-2,77 (м, 1 Н), 3,01-3,28 (м, 4 Н), 5,86-6,01 (м, 1 Н), 5,93 (квин., $J=6,2$ Гц, 1 Н), 7,19-7,49 (м, 5 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262,2.

[0256] СТАДИЯ E: (*S*)-1-фенилэтил-(*R*)-2-(азетидин-1-илметил)бутаноат и (*S*)-1-фенилэтил-(*S*)-2-(азетидин-1-илметил)бутаноат

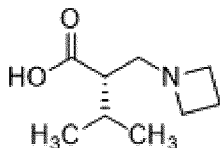


[0257] Указанные в заголовке диастереомеры (*S*)-1-фенилэтил 2-(азетидин-1-илметил)бутаноата (35 г, 134 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ (Daicel ChiralCel OD, 10 мкм, ID 50 мм x 250 мм), используя подвижную фазу 20% изопропанола (с 0,1% NH_4OH) в CO_2 . (*S*, *R*)-диастереомер представлял собой первый пик, который элюировали и получали в виде бесцветного масла. (*S*, *S*)-диастереомер представлял собой второй пик, который элюировали и получали в виде бесцветного масла (17,4 г) с некоторым количеством оставшегося (*S*, *R*) изомера. Содержащий примеси (*S*, *S*) диастереомер (16 г) разделяли препаративной СФХ (Daicel ChiralPak IC, 10 мкм, ID 50 мм x 250 мм) с использованием подвижной фазы 20% изопропанола (с 0,1% NH_4OH) в CO_2 с получением указанного в заголовке (*S*, *S*)-диастереомера в виде светло-желтого масла (4,80 г, чистота 95%, 99% ee). Содержащий примеси (*S*, *S*)-диастереомер также извлекали в виде светло-желтого масла (8 г, чистота 78%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262,2.

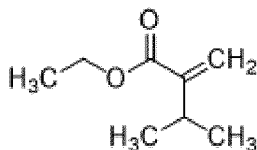
[0258] СТАДИЯ F: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)бутановая кислота

[0259] К суспензии $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на угле (20% масс., 1,44 г, 2,05 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли (*S*)-1-фенилэтил-(*S*)-2-(азетидин-1-илметил)бутаноат (4,80 г, 17,4 ммоль). Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода из шарика (15 фунтов на кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов, а затем фильтровали через слой Celite®, промывая осадок на фильтре метанолом (30 мл). Объединенную промывку и фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (2,81 г). Неочищенный продукт переносили в ацетонитрил (40 мл) и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (2,7 г, чистота 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,97 (т, $J=7,5$ Гц, 3 Н), 1,47-1,59 (м, 1 Н), 1,59-1,72 (м, 1 Н), 2,26-2,36 (м, 1 Н), 2,46 (квин., $J=8,1$ Гц, 2Н), 3,13 (дд, $J=12,3, 3,8$ Гц, 1 Н), 3,26 (д, $J=11,0$ Гц, 1 Н), 4,04-4,22 (м, 4 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 158,0.

[0260] ПОЛУЧЕНИЕ 20: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутановая кислота

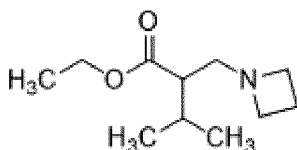


[0261] СТАДИЯ A: этил-3-метил-2-метиленбутаноат



[0262] К смеси этил-2-ацетил-3-метил-бутаноата (43 г, 250 ммоль) в ТГФ (660 мл) добавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 299,5 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа. Добавляли параформальдегид (49,4 г, 549 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, а затем фильтровали через слой Celite®, промывая фильтр-прессную лепешку петролевым эфиром (50 мл). Объединенную промывку и фильтрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент петролевым эфир/EtOAc (от 1:0 до 5:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (140 г, чистота 30%), которую использовали без дополнительной очистки.

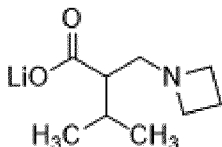
[0263] СТАДИЯ В: этил-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутаноат



[0264] К смеси этил-3-метил-2-метиленбутаноата (30 г, 63,3 ммоль) и азетидина HCl (8,88 г, 94,9 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли Et_3N (44,0 мл, 316 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь объединяли с двумя

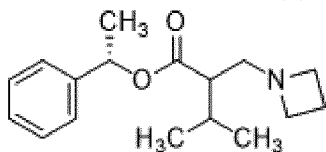
дополнительными порциями (8 г и 110 г) реакционной смеси и разбавляли водой (1500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейный эфир/EtOAc (от 1:0 до 2:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветно жидкости (42 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 0,91 (дд, $J=15,2$, 6,6 Гц, 6 H), 1,22-1,29 (м, 4 H), 1,80-1,89 (м, 1 H), 1,97-2,06 (м, 3 H), 2,14 (ддд, $J=10,5$, 7,3, 4,3 Гц, 1 H), 2,42 (дд, $J=11,5$, 4,4 Гц, 1 H), 2,73 (дд, $J=11,4$, 10,6 Гц, 1 H), 3,06-3,23 (м, 4 H), 4,08-4,22 (м, 2 H).

[0265] СТАДИЯ C: 2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутаноат лития



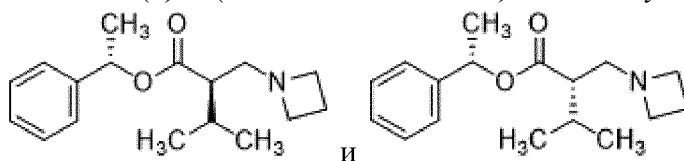
[0266] К раствору этил-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутаноата (20 г, 100 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (2 М, 75,3 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 36 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали досуха. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (17,8 г, предполагали количественным), которое использовали без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 0,83 (дд, $J=12,0$, 6,6 Гц, 6 H), 1,67-1,92 (м, 4 H), 2,18 (дд, $J=11,0$, 4,4 Гц, 1 H), 2,52-2,60 (м, 1 H), 2,52-2,60 (м, 1 H), 3,00 (дт, $J=10,1$, 6,7 Гц, 4 H).

[0267] СТАДИЯ D: (S)-1-фенилэтил 2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутаноат



[0268] К смеси 2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутаноата лития (17,8 г, 100 ммоль) и (S)-1-фенилэтан-1-ола (16,4 г, 135 ммоль) в ДМФА (180 мл) добавляли DMAP (14,3 г, 117 ммоль) с последующим добавлением EDC (22,5 г, 117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, а затем разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент петролейного эфира/EtOAc (от 1:0 до 5:1) с получением бесцветно жидкости (15 г). Бесцветную жидкость дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (YMC Triart C18, 7 мкм, ID 50 мм x 250 мм), используя градиент 45-77% ACN в воде (0,04% NH_4OH +10 mM NH_4HCO_3), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (6,5 г, 23%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 0,76-1,02 (м, 6 H), 1,55 (дд, $J=6,6$, 4,6 Гц, 3 H), 1,79-2,08 (м, 1 H), 1,79-2,08 (м, 4 H), 2,15-2,27 (м, 1 H), 2,44 (ддд, $J=11,5$, 4,4, 1,7 Гц, 1 H), 2,73 (тд, $J=10,9$, 4,2 Гц, 1 H), 2,96-3,25 (м, 4 H), 5,89-6,01 (м, 1 H), 7,26-7,46 (м, 5 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276,2.

[0269] СТАДИЯ Е: (*S*)-1-фенилэтил-(*R*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутаноат и (*S*)-1-фенилэтил-(*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутаноат

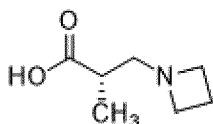


[0270] Указанные в заголовке диастереомеров (*S*)-1-фенилэтил-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутаноата (6,5 г, 23,6 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ (Daicel ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу 25% изопропанола (с 0,1% NH₄OH) в CO₂. (*S*, *R*)-Диастереомер элюировали первым и получали в виде бесцветного масла (2,8 г, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,78-0,89 (м, 6 H), 1,56 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,77-1,88 (м, 1 H), 1,83 (дк, *J*=13,7, 6,8 Гц, 1 H), 2,00 (квин., *J*=7,0 Гц, 2 H), 2,19 (ддд, *J*=10,5, 7,2, 4,4 Гц, 1 H), 2,43 (дд, *J*=11,4, 4,4 Гц, 1 H), 2,66-2,79 (м, 1 H), 3,05-3,26 (м, 4 H), 5,94 (к, *J*=6,5 Гц, 1 H), 7,19-7,44 (м, 6 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 276,2. (*S*, *S*)-Диастереомер элюировали вторым и получали в виде бесцветного масла (2,8 г, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,84-1,00 (м, 6 H), 1,55 (д, *J*=6,5 Гц, 3 H), 1,83-2,00 (м, 1 H), 1,83-2,00 (м, 2 H), 2,19 (ддд, *J*=10,3, 7,3, 4,5 Гц, 1 H), 2,44 (дд, *J*=11,5, 4,5 Гц, 1 H), 2,72 (дд, *J*=11,4, 10,4 Гц, 1 H), 2,98-3,17 (м, 4 H), 5,96 (к, *J*=6,7 Гц, 1 H), 7,21-7,51 (м, 6 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 276,2.

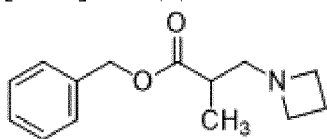
[0271] СТАДИЯ F: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутановая кислота

[0272] К раствору (*S*)-1-фенилэтил-(*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутаноата (2,8 г, 10,2 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляли Pd(OH)₂ на угле (20% масс., 500 мг) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона (15 фунтов на кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (1,73 г, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 3,15-3,33 (м, 4 H), 2,60-2,74 (м, 1 H), 2,47 (уш. д, *J*=4,4 Гц, 1 H), 1,91-2,06 (м, 3 H), 1,75-1,87 (м, 1 H), 0,86 (д, *J*=6,8 Гц, 6 H).

[0273] ПОЛУЧЕНИЕ 21: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропановая кислота



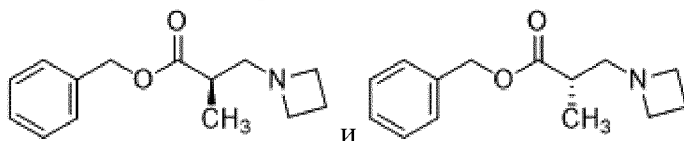
[0274] СТАДИЯ А: бензил-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат



[0275] В круглодонную колбу, содержащую азетидин гидрохлорида (5,31 г, 56,8 ммоль) в метаноле (10 мл), добавляли Et₃N (8,69 мл, 62,4 ммоль) и бензилметакрилат (10,0 г, 56,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 часов, а затем

гасили водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Органические слои промывали водным HCl (2 М, 200 мл). Водный слой доводили до pH 10 водным K₂CO₃, а затем экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (6,0 г, 43%, чистота 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,16 (д, *J*=7,0 Гц, 3 Н), 1,98-2,09 (м, 2 Н), 2,36-2,57 (м, 2 Н), 2,68-2,77 (м, 1 Н), 3,11-3,23 (м, 5 Н), 5,14 (с, 2 Н), 7,28-7,40 (м, 5 Н).

[0276] СТАДИЯ В: бензил-(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат и бензил-(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат

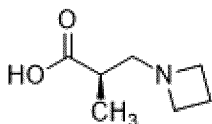


[0277] Энантиомеры бензил-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропаноата (6,0 г, 24,4 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ (Daicel ChiralCel OD, 10 мкм, ID 50 мм x 250 мм), используя градиент 5-15% изопропанола (с 0,1% NH₄OH) в CO₂ с получением указанных в заголовке соединений. Стереохимию присваивали произвольно. (*S*)-Энантиомер (1,8 г, 99% ee) и (*R*)-энантиомер (2,7 г, чистота 95%, 96,3% ee) оба получали в виде светло-желтых масел. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,16 (д, *J*=7,1 Гц, 3 Н), 2,01-2,09 (м, 2 Н), 2,43 (дд, *J*=11,4, 6,2 Гц, 1 Н), 2,53 (секст., *J*=6,9 Гц, 1 Н), 2,75 (дд, *J*=11,4, 7,7 Гц, 1 Н), 3,19 (секст., *J*=6,8 Гц, 4 Н), 5,14 (с, 2 Н), 7,29-7,40 (м, 5 Н); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 234,1.

[0278] СТАДИЯ С: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропановая кислота

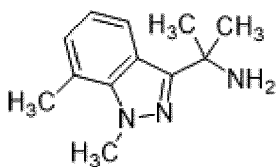
[0279] К бензил-(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропаноата (1,05 г, 4,50 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли Pd(OH)₂ на угле (20% масс., 105 мг, 150 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона (15 фунтов на кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (561,3 мг, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,16 (д, *J*=7,3 Гц, 3 Н), 2,40-2,52 (м, 3 Н), 3,08-3,14 (м, 1 Н), 3,20-3,28 (м, 1 Н), 4,07-4,22 (м, 4 Н); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 144,2.

[0280] ПОЛУЧЕНИЕ 22: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропановая кислота

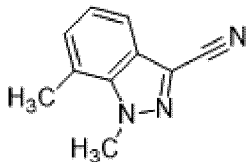


[0281] Указанное в заголовке соединение получали, как на СТАДИИ С ПОЛУЧЕНИЯ 21, используя бензил-(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропаноат. ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 144,2.

[0282] ПОЛУЧЕНИЕ 23: 2-(1,7-диметил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-амин



[0283] СТАДИЯ А: 1,7-диметил-1*H*-индазол-3-карбонитрил

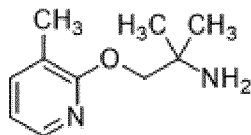


[0284] К раствору 7-метил-1*H*-индазол-3-карбонитрила (1,00 г, 6,36 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли NaH (60% масс., 0,280 г, 7,00 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, нагревая до комнатной температуры. Добавляли метилиодид (0,475 мл, 7,63 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем гасили водой (200 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,00 г, 92%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 172,1.

[0285] СТАДИЯ В: 2-(1,7-диметил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-амин

[0286] Безводный ТГФ (50 мл) добавляли к хлорида церия(III) (4,32 г, 17,5 ммоль) в атмосфере N_2 при 0 °С, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до -78 °С. Добавляли по каплям метиллитий-бромид лития (1,5 М в ТГФ, 11,68 мл, 17,5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 минут. Раствор 1,7-диметил-1*H*-индазол-3-карбонитрила (1,00 г, 5,84 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °С, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (20 мл). Далее добавляли водный NaOH (50%) до тех пор, пока не образовался осадок. Смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,420 г, 35%). ИЭР-МС m/z $[M-NH_2]^+$ 187,2.

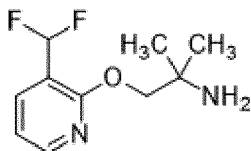
[0287] ПОЛУЧЕНИЕ 24: 2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин



[0288] В 125 мл круглодонной колбе 2-амино-2-метилпропан-1-ол (3,45 мл, 36,0 ммоль) растворяли в диоксане (16 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и порциями добавляли гидрид натрия (60% масс., 1,51 г, 37,8 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут добавляли 2-фтор-3-метилпиридин (1,00 г, 9,00 ммоль). Смесь нагревали при 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ, промывали водой, сушили над

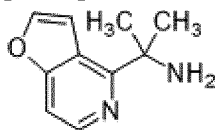
MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,06 г, чистота 78%), которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 181,1.

[0289] ПОЛУЧЕНИЕ 25: 1-((3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-амин



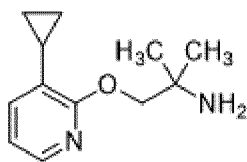
[0290] В 250 мл круглодонной колбе 2-амино-2-метилпропан-1-ол (2,42 г, 27,2 ммоль) растворяли в диоксане (13,6 мл) с получением бесцветного раствора. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли гидрид натрия (60% масс., 1,14 г, 28,6 ммоль). Через 20 минут добавляли по каплям раствор 3-(дифторметил)-2-фторпиридина (1,00 г, 6,80 ммоль) в диоксане (2 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ДХМ, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (120 г NH силикагель), используя градиент 0-10% MeOH в ДХМ. Чистую фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,41 г, 96%).

[0291] ПОЛУЧЕНИЕ 26: 2-(фуро[3,2-с]пиридин-4-ил)пропан-2-амин



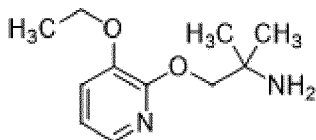
[0292] Добавляли хлорид церия(III) (5,13 г, 20,8 ммоль) к ТГФ (63,1 мл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 30 минут при 0 °C, давали нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 160 минут. Далее реакционную смесь охлаждали до -78 °C. Добавляли MeLi-LiBr (13,9 мл, 20,8 ммоль), и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Раствор фуо[3,2-с]пиридин-4-карбонитрила (1,00 г, 6,94 ммоль) в ТГФ (6,31 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение 30 минут, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl, разбавляли 1 М водным NaOH, экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт переносили в ДХМ и очищали колоночной флэш-хроматографией (NH силикагель), элюируя градиентом 20-40% EtOAc в смеси гептанов, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,459 г, 38%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м. д. 1,44-1,57 (м, 6 Н), 7,47 (дд, *J*=2,3, 1,1 Гц, 1 Н), 7,49-7,61 (м, 1 Н), 8,03 (д, *J*=2,3 Гц, 1 Н), 8,26-8,42 (м, 1 Н).

[0293] ПОЛУЧЕНИЕ 27: 1-((3-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-амин



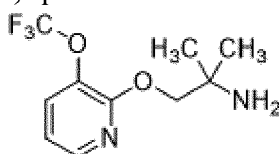
[0294] К перемешиваемой суспензии NaH (0,444 г, 11,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 2-амино-2-метилпропан-1-ол (0,976 мл, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли раствор 3-циклопропил-2-фторпиридина (1,27 г, 9,26 ммоль) в ТГФ (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (50 мл) с последующим добавлением EtOAc (20 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (1,06 г, 55,5%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207,2.

[0295] ПОЛУЧЕНИЕ 28: 1-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-амин



[0296] К перемешиваемой суспензии NaH (60% масс., 0,170 г, 4,25 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 2-амино-2-метилпропан-1-ол (0,373 мл, 3,90 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Раствор 3-этоксипиридина (0,500 г, 3,54 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (50 мл) с последующим добавлением EtOAc (20 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (0,440 г, 59%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 211,2.

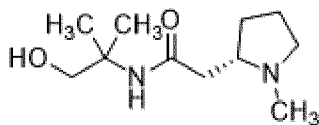
[0297] ПОЛУЧЕНИЕ 29: 2-метил-1-((3-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин



[0298] К перемешиваемой суспензии NaH (60% масс., 0,243 г, 6,07 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли 2-амино-2-метилпропан-1-ол (0,534 мл, 5,57 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Раствор 2-хлор-3-(трифторметокси)пиридина (1,00 г, 5,06 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (100 мл), а затем смесь разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили над

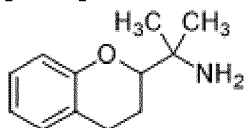
безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (0,550 г, 43%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251,2.

[0299] ПОЛУЧЕНИЕ 30: (*S*)-*N*-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

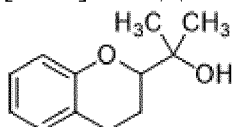


[0300] К раствору (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (500 мг, 3,49 ммоль) в ДМФА (17,5 мл) добавляли НАТУ (1328 мг, 3,49 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (1,83 мл, 10,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее добавляли 2-амино-2-метилпропан-1-ол (342 мг, 3,84 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем вакуумировали для удаления растворителя. Остаток очищали автоматической колоночной флэш-хроматографии (силикагель NH), используя градиент 0-10% MeOH в ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (350 мг, 47%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215,2.

[0301] ПОЛУЧЕНИЕ 31: 2-(хроман-2-ил)пропан-2-амин

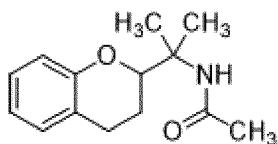


[0302] СТАДИЯ А: 2-(хроман-2-ил)пропан-2-ол



[0303] Метилмагнийбромид (1,0 М, 4,0 мл, 4,04 ммоль) в ТГФ (9,6 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору метилхроман-2-карбоксилата (370 мг, 1,92 ммоль) в сухом ТГФ (9,6 мл) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивание продолжали при 0°C в течение 5 минут, а затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С. Добавляли по каплям насыщенный водный NH_4Cl с последующим добавлением EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 95%), который использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,28 (с, 3 H), 1,32 (с, 3 H), 1,71-1,86 (м, 1 H), 2,05 (ддт, $J=13,4, 5,8, 2,0$ Гц, 1 H), 2,73-2,95 (м, 2 H), 3,79 (дд, $J=11,5, 2,0$ Гц, 1 H), 6,80-6,89 (м, 2 H), 7,00-7,13 (м, 2 H).

[0304] СТАДИЯ В: *N*-(2-(хроман-2-ил)пропан-2-ил)ацетамид

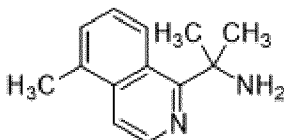


[0305] К перемешиваемому раствору 2-(хроман-2-ил)пропан-2-ола (190 мг, 0,988 ммоль) в сухом ACN (9,9 мл) и уксусной кислоты (0,1 мл, 1,76 ммоль) при 0°C по каплям добавляли серную кислоту (50,0 мкл, 0,939 ммоль). Перемешивание продолжали при 0°C в течение 5 минут, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали 5М гидроксидом аммония (38,5 мкл, 0,988 ммоль) с последующим добавлением EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 30-60% EtOAc в смеси гептанов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26 мг, 11%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 234,2.

[0306] СТАДИЯ С: 2-(хроман-2-ил)пропан-2-амин

[0307] К раствору *N*-(2-(хроман-2-ил)пропан-2-ил)ацетамида (26 мг, 0,11 ммоль) в DME (0,2 мл) и этиленгликоле (0,2 мл) добавляли гидроксид калия (50,0 мг, 0,892 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 36 часов. Прибавили воду (1,0 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2×3 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого липкого масла (20 мг, 94%), которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 192,2.

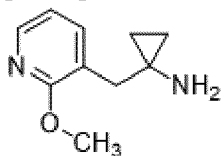
[0308] ПОЛУЧЕНИЕ 32: 2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амин



[0309] Добавляли безводный ТГФ (30,7 мл) к безводному хлориду церия(III) (3,97 г, 16,1 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, постепенно нагревая до комнатной температуры. Перемешиваемую смесь затем охлаждали до -78°C и добавляли 1,5 М раствор MeLi-LiBr (10,75 мл, 16,12 ммоль) в диэтиловом эфире. Перемешивание продолжали в течение 30 минут при -78°C во время чего добавляли раствор 5-метилизохинолин-1-карбонитрила (0,904 г, 5,37 ммоль) в безводном ТГФ (5,12 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °C, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли к смеси насыщенный водный NH₄Cl. Образовывался осадок, и смесь подщелачивали водным NH₄OH. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, ополаскивая диэтиловым эфиром. Органический и водный слои разделяли, органический слой откладывали. Водный слой дважды промывали диэтиловым эфиром. Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в метанол и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм

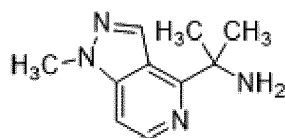
Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 15-65% вода/ACN в воде (основной режим). Чистую фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого масла (260,3 мг, 24%), которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 201,1.

[0310] ПОЛУЧЕНИЕ 33: 1-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)циклопропан-1-амин



[0311] К раствору 2-(2-метоксипиридин-3-ил)ацетонитрила (0,325 г, 2,19 ммоль) и изопропоксида титана (IV) (0,707 мл, 2,41 ммоль) в ТГФ (11,0 мл) добавляли раствор 3 М этилмагнийбромида в диэтиловом эфире (1,46 мл, 4,39 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Далее добавляли $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,556 мл, 4,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 30 минут, а затем гасили водой (2 мл), а затем водной HCl (1 М, 20 мл) и ДХМ (50 мл). Добавляли водный 1 М NaOH до тех пор, пока pH смеси не стал щелочным. Органический слой отделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали автоматической колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-20% метанола в ДХМ. Чистую фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (0,187 г, 48%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 179,1.

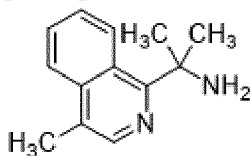
[0312] ПОЛУЧЕНИЕ 34: 2-(1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-амин



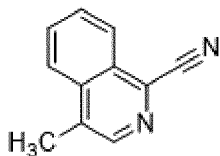
[0313] Безводный ТГФ (100 мл) добавляли к хлориду церия (III) (5,00 г, 20,3 ммоль) в атмосфере азота при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем охлаждали до -78 °С. Далее добавляли по каплям MeLi·LiBr (1,5 М, 13,53 мл, 20,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли по каплям раствор 1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-карбонитрила (1,07 г, 6,77 ммоль) в безводном ТГФ (33 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °С, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl и добавляли 1 М водный NaOH до тех пор, пока не образовался осадок. Смесь фильтровали через Celite®, и фильтрат экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10%

MeOH в ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения. ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 191,2.

[0314] ПОЛУЧЕНИЕ 35: 2-(4-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амин



[0315] СТАДИЯ А: 4-метилизохинолин-1-карбонитрил

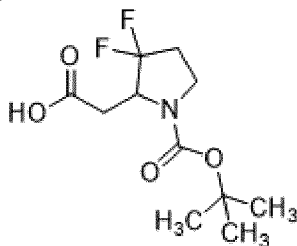


[0316] В круглодонную колбу, оснащенную магнитным перемешивающим элементом, добавляли 1-хлор-4-метилизохинолин (1,85 г, 10,4 ммоль) и цианид цинка(II) (1,834 г, 15,62 ммоль) в DMA с последующим добавлением $Pd_2(dba)_3$ (0,572 г, 0,625 ммоль) и $dppf$ (0,693 г, 1,25 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 115°C в течение 4 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои собирали, фильтровали через $MgSO_4$, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали автоматической колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 220 г), используя градиент 10-70% EtOAc в смеси гептанов. Содержащие продукт фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого с металлическим оттенком/желтого твердого вещества (1,554 г, 89%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 169,1.

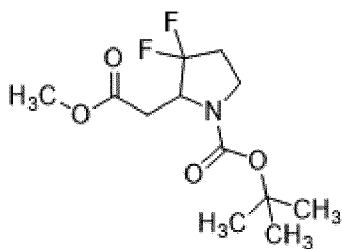
[0317] СТАДИЯ В: 2-(4-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амин

[0318] Указанное в заголовке соединение получали, как ПОЛУЧЕНИЕ 34, используя хлорид церия(III) (6,83 г, 27,7 ммоль) и $MeLi \cdot LiBr$ (1,5 M, 18,5 мл, 27,7 ммоль) в ТГФ (100 мл), с последующим добавлением 4-метилизохинолин-1-карбонитрила (1,554 г, 9,24 ммоль) в ТГФ (33 мл). Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-30% MeOH в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (60 мг, 3,2%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 201,2.

[0319] ПОЛУЧЕНИЕ 36: 2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпирролидин-2-ил)уксусная кислота



[0320] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-3,3-дифтор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат

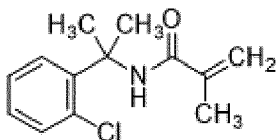


[0321] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (2,91 мл, 13,6 ммоль) в ДХМ (30,1 мл) при 0°C добавляли Deохо-Fluor® (1,00 г, 4,52 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем реакционную смесь гасили EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 40%), которое использовали без дополнительной очистки.

[0322] СТАДИЯ В: 2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпирролидин-2-ил)уксусная кислота

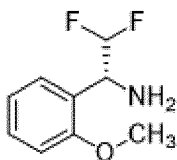
[0323] В 100 мл круглодонную колбу, содержащую раствор *трет*-бутил-3,3-дифтор-2-(2-метокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,79 ммоль) в диоксане (4,97 мл), добавляли 1 М водный LiOH (7,16 мл, 7,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли водой, подкисляли и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла. ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 266,1.

[0324] ПОЛУЧЕНИЕ 37: *N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)метакриламид

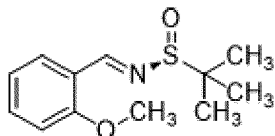


[0325] Смесь 2-(2-хлорфенил)пропан-2-амин гидрохлорида (0,863 г, 4,19 ммоль) и метакриловой кислоты (0,360 г, 4,19 ммоль) в DMA (14 мл) обрабатывали DIPEA (2,19 мл, 12,6 ммоль) и NATU (2,39 г, 6,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 х). Органическую фазу промывали водой и насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали автоматической колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-60% EtOAc в смеси гептанов. Содержащие продукт фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (875,9 мг, 88%). ИЭР-МС [M+H]⁺ 238,1.

[0326] ПОЛУЧЕНИЕ 38: (*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этан-1-амин

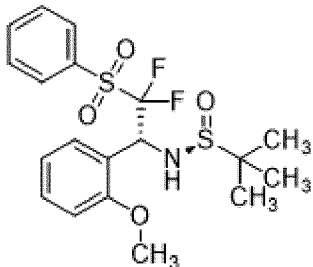


[0327] СТАДИЯ А: (*S, E*)-*N*-(2-метоксибензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



[0328] В 20 мл микроволновый сосуд, оснащенный магнитным перемешивающим элементом, добавляли 2-метоксибензальдегид (1,634 г, 12,00 ммоль), (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,454 г, 12,00 ммоль) и тетраэтоксититан (5,03 мл, 24,0 ммоль). Сосуд герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе Biotage® при 70°C в течение 15 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (60 мл) и обрабатывали солевым раствором (3,0 мл) при быстром перемешивании. Полученную суспензию фильтровали через слой Celite® и ополаскивали с EtOAc. Органический фильтрат сушили над Na₂SO₄, снова фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,42 г, 84%). ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 240,3.

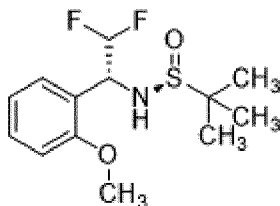
[0329] СТАДИЯ В: (*S*)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)-2-(фенилсульфонил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



[0330] В высушенную в печи 500 мл круглодонную колбу, оснащенную магнитным перемешивающим элементом, загружали (*S, E*)-*N*-(2-метоксибензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,42 г, 10,1 ммоль) и ((диформетил)сульфонил)бензол (1,767 г, 9,19 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли тетрагидрофуран (115 мл), и реакционную смесь охлаждали до -78°C на бане сухой лед/ацетон. Добавляли 1 М LiHMDS в ТГФ растворе (11,03 мл, 11,03 ммоль) при -78 °C, и реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут при -78 °C. Реакционную смесь удаляли с бани с сухим льдом, разбавляли изопропилацетатом, и гасили водным NH₄Cl. Реакционную смесь перенесли в делительную воронку, разбавляли водой, разделяли, экстрагировали изопропилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток загружали насухо на силикагель с помощью ДХМ и очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-70% EtOAc в смеси гептанов.

Содержащие продукт фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла/пены (1,65 г, 42%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 432,3.

[0331] СТАДИЯ C: (*S*)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

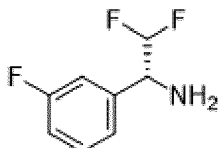


[0332] К перемешиваемому раствору (*S*)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)-2-(фенилсульфонил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,65 г, 3,81 ммоль) в ДМФА (31,8 мл) добавляли полученный раствор ацетата натрия (3,13 г, 38,1 ммоль) в уксусной кислоте (2,18 мл, 38,1 ммоль) и воде (6,36 мл). Прозрачный раствор стал мутным. К реакционной смеси порциями добавляли порошок магния (1,39 г, 57,2 ммоль) в течение периода 20 минут. Наблюдали нагревание реакционной колбы и выделение газа. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем разбавляли изопропилацетатом, и экстрагировали водой и затем промывали насыщенным водным NaCl. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное желтое масло очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 20-100% EtOAc в смеси гептанов, а затем градиент 20-80% EtOAc в смеси гептанов. Содержащие продукт фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,553 г, 50%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 292,3.

[0333] СТАДИЯ D: (*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этан-1-амин

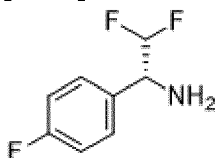
[0334] К раствору (*S*)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,553 г, 1,90 ммоль) в ДХМ (1,90 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1,90 мл, 7,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Твердые вещества диспергировали в диэтиловом эфире и собирали вакуумным фильтрованием с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (0,337 г, 79%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 188,2.

[0335] ПОЛУЧЕНИЕ 39: (*R*)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)этан-1-амин



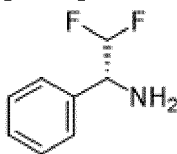
[0336] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 38, используя 3-фторбензальдегид (1,489 г, 12,00 ммоль), (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,454 г, 12,00 ммоль) и тетраэтоксититан (5,03 мл, 24,0 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (0,913 г, чистота ~70%, выход 25% за 4 стадии). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 176,2.

[0337] ПОЛУЧЕНИЕ 40: (*R*)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-амин

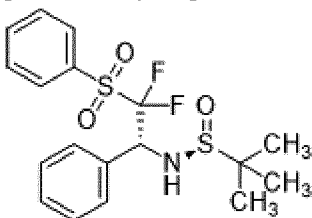


[0338] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 38, используя 4-фторбензальдегид (1,862 г, 15,00 ммоль), (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,818 г, 15,00 ммоль) и тетраэтоксититан (6,29 мл, 30,0 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (0,743 г, 23% за 4 стадии). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 176,2.

[0339] ПОЛУЧЕНИЕ 41: (*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтан-1-амин

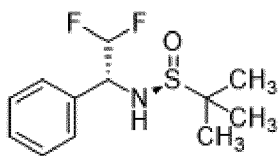


[0340] СТАДИЯ А: (*S*)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-фенил-2-(фенилсульфонил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



[0341] Высушенную нагреванием трехгорлую колбу объемом 1000 мл, оснащенную термопарой и мешалкой, вакуумировали и снова заполняли азотом. Далее в колбу загружали ((дифторметил)сульфонил)бензол (4,00 г, 20,8 ммоль), (*S*, *E*)-*N*-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид (4,79 г, 22,9 ммоль) и ТГФ (260 мл). Реакционную смесь охлаждали на бане с сухим льдом/ацетоном до $\sim -78^\circ\text{C}$ и добавляли 1 М бис(триметилсилил)амид лития в ТГФ (25,0 мл, 25,0 ммоль) в течение периода 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 90 минут, а затем удаляли баню с сухим льдом, разбавляли изопропилацетатом (200 мл) и гасили насыщенным водным NH_4Cl (100 мл). Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали изопропилацетатом (3×400 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (300 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали с образованием масла, которое затвердевало в течение ночи. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (220 г силикагеля), используя градиент 20-85% EtOAc в смеси гептанов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,1 г, 73%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 402,4.

[0342] СТАДИЯ В: (*S*)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

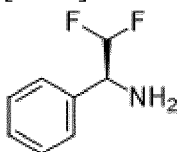


[0343] К перемешиваемому раствору (*S*)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-фенил-2-(фенилсульфонил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,1 г, 15,2 ммоль) в ДМФА (141 мл) добавляли полученный раствор ацетата натрия (12,46 г, 152 ммоль), уксусную кислоту (8,70 мл, 152 ммоль) и воду (28,1 мл). Температура реакции слегка повышали от 21 °С до 27 °С, и прозрачный раствор стал мутным. К перемешиваемой реакционной смеси порциями добавляли порошок магнезия (5,54 г, 228 ммоль) в течение периода 30 минут. Температура смеси повышалась от 26 °С до 45 °С с выделением газа и пенообразованием во время добавления. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем разбавляли изопропилацетатом (500 мл) и промывали водой (2×300 мл) с последующим добавлением солевого раствора (300 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла. Продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (120 г силикагеля), используя градиент 20-100% EtOAc в смеси гептанов, с получением указанного в заголовке соединения в виде полутвердого вещества (2,93 г, 74%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 262,3.

[0344] СТАДИЯ С: (*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтан-1-амин

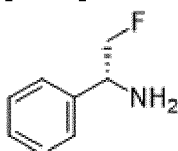
[0345] К раствору (*S*)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,9 г, 11,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (11,1 мл, 44,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем концентрировали *in vacuo*. Твердые вещества диспергировали в диэтиловом эфире (30 мл) и собирали фильтрованием в атмосфере азота с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1,93 г, 90%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 158,1.

[0346] ПОЛУЧЕНИЕ 42: (*S*)-2,2-дифтор-1-фенилэтан-1-амин



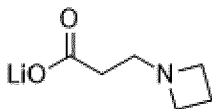
[0347] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 41, используя ((дифторметил)сульфонил)бензол (1,60 г, 8,33 ммоль), (*R*, *E*)-*N*-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,92 г, 9,16 ммоль) и раствор бис(триметилсилил)амида лития (1 М в ТГФ, 9,99 мл, 9,99 ммоль) в ТГФ (83 мл), и получали в виде белого порошка (0,60 г, 37% за три стадии). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 158,1.

[0348] ПОЛУЧЕНИЕ 43: (*R*)-2-фтор-1-фенилэтан-1-амин



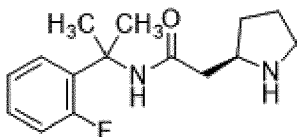
[0349] HCl соль указанного в заголовке соединения получали как ПОЛУЧЕНИЕ 41, используя ((фторметил)сульфонил)бензол (1,73 г, 9,95 ммоль), (*S, E*)-*N*-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,29 г, 10,9 ммоль) и бис(триметилсилил)амид лития (1 М в ТГФ, 11,9 мл, 11,9 ммоль) в ТГФ (124 мл), и получали в виде белого твердого вещества (0,418 г, 24% за 3 стадии). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 140,1.

[0350] ПОЛУЧЕНИЕ 44: 3-(азетидин-1-ил)пропаноат лития

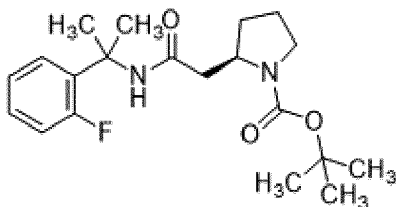


К раствору метил-3-(азетидин-1-ил)пропаноата (0,900 г, 6,29 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 2 М LiOH (3,46 мл, 6,91 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, а затем концентрировали с получением маслянистого белого твердого вещества. Добавляли ацетонитрил (30 мл), и полученный осадок собирали и сушили при 40°C под вакуумом в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,844 г, 99%).

[0351] ПОЛУЧЕНИЕ 45: (*R*)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



[0352] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-(*R*)-2-(2-((2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



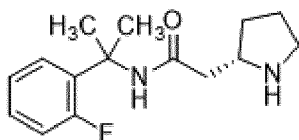
[0353] Раствор 2-(2-фторфенил)пропан-2-амина (120 мг, 0,783 ммоль), (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (216 мг, 0,940 ммоль), НАТУ (365 мг, 0,940 ммоль) и Et₃N (437 мкл, 3,13 ммоль) в ТГФ (3,92 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли MeOH и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим). Содержащие продукт фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (177 мг, 62%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 365,4.

[0354] СТАДИЯ В: (*R*)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид

[0355] К раствору *трет*-бутил-(*R*)-2-(2-((2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (177 мг, 0,486 ммоль) в ДХМ (1,94 мл) и MeOH (0,5

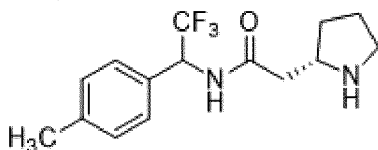
мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (728 мкл, 2,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим). Содержащие продукт фракции выпаривали с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (140 мг, 76%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,70 (д, *J*=5,0 Гц, 6 H), 1,85-2,04 (м, 2 H), 2,07-2,17 (м, 1 H), 2,64-2,83 (м, 2 H), 3,09-3,26 (м, 2 H), 3,82 (уш. д, *J*=6,0 Гц, 1 H), 4,33-4,62 (м, 1 H), 6,99 (ддд, *J*=12,7, 8,2, 1,2 Гц, 1 H), 7,03 (уш. с, 1 H), 7,10 (тд, *J*=7,5, 1,2 Гц, 1 H), 7,23 (тдд, *J*=7,6, 5,1, 1,8 Гц, 1 H), 7,33 (тд, *J*=8,2, 1,8 Гц, 1 H), 9,26 (уш. с, 1 H), 9,65-9,77 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 265,4.

[0356] ПОЛУЧЕНИЕ 46: (*S*)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



[0357] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПОЛУЧЕНИЕ 45, используя 2-(2-фторфенил)пропан-2-амин (125 мг, 0,816 ммоль), (*S*)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (224 мг, 0,979 ммоль), Et₃N (455 мкл, 3,26 ммоль) и НАТУ (380 мг, 0,979 ммоль) в ТГФ (4,08 мл), и получали в виде бесцветного полутвердого вещества (174 мг, 56% за две стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,70 (прибл. д, *J*=2,3 Гц, 6 H), 1,84-2,03 (м, 2 H), 2,07-2,16 (м, 1 H), 2,63-2,74 (м, 1 H), 2,77-2,85 (м, 1 H), 3,08-3,23 (м, 2 H), 3,80 (уш. д, *J*=6,5 Гц, 1 H), 6,24-6,42 (м, 1 H), 6,99 (ддд, *J*=12,7, 8,2, 1,0 Гц, 1 H), 7,06-7,12 (м, 1 H), 7,18-7,25 (м, 2 H), 7,32 (тд, *J*=8,2, 1,8 Гц, 1 H), 9,22 (уш. с, 1 H), 9,46-9,60 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 265,4.

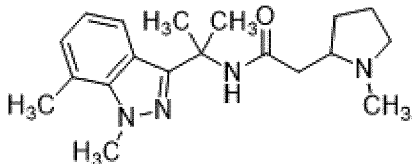
[0358] ПОЛУЧЕНИЕ 47: 2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этил)ацетамид



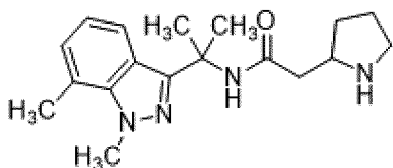
[0359] В сосуд, содержащий (*S*)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (48 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (3 мл), добавляли 2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этан-1-амин (40 мг, 0,21 ммоль), НАТУ (105 мг, 0,275 ммоль) и DIPEA (55 мг, 0,42 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Далее добавляли ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), элюируя градиентом 20-30% ACN в воде (кислотный режим). Чистые фракции объединяли и упаривали с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде прозрачного

масла (17 мг, 27%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,61-1,75 (м, 1 H), 1,88-2,12 (м, 2 H), 2,14-2,28 (м, 1 H), 2,32-2,36 (м, 3 H), 2,69-2,95 (м, 2 H), 3,23-3,30 (м, 2 H), 3,74-3,91 (м, 1 H), 5,63-5,73 (м, 1 H), 7,18-7,25 (м, 2 H), 7,32-7,38 (м, 2 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,2.

[0360] ПРИМЕР 1: *N*-(2-(1,7-диметил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0361] СТАДИЯ А: *N*-(2-(1,7-диметил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



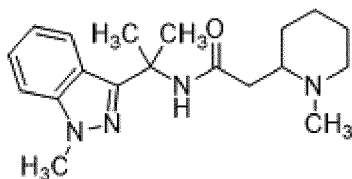
[0362] К раствору Et_3N (0,351 мл, 2,52 ммоль), 2-(1,7-диметил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-амина (0,171 г, 0,841 ммоль) и 2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (0,212 г, 0,925 ммоль) в ДМФА (4,20 мл) добавляли НАТУ (0,352 г, 0,925 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли EtOAc , многократно промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрат переносили в диоксан (4,20 мл) и подкисляли 4 М HCl в диоксане (4,20 мл, 16,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Продукт переносили в ДМФА и MeOH , фильтровали, и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ ACN в воде (основный режим). Содержащие продукт фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,160 г, 60%).

[0363] СТАДИЯ В: *N*-(2-(1,7-диметил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

[0364] К раствору водного формальдегида (37% масс., 0,413 г, 5,09 ммоль), уксусной кислоты (0,146 мл, 2,54 ммоль) и *N*-(2-(1,7-диметил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (0,160 г, 0,509 ммоль) в MeOH (8,48 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (0,320 г, 5,09 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем разбавляли MeOH и ДМФА, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ ACN в воде (основный режим). Содержащие продукт фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,113 г, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,42-1,57 (м, 1 H), 1,64-1,82 (м, 9 H), 1,82-1,96 (м, 1 H), 2,12-2,26 (м, 2 H), 2,26-2,35 (м, 3 H), 2,41-2,52 (м, 2 H), 2,73 (с, 3 H),

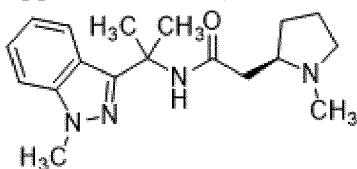
2,97-3,06 (м, 1 H), 4,24 (с, 3 H), 6,83-6,99 (м, 1 H), 7,00-7,12 (м, 1 H), 7,57-7,71 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 329,1.

[0365] ПРИМЕР 2: *N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

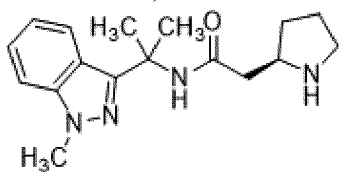


[0366] К раствору пиридина (0,131 мл, 1,62 ммоль), 2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-амина (0,061 г, 0,324 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (0,051 г, 0,324 ммоль) в ACN (0,433 мл) добавляли ТЗР (50% масс. в EtOAc, 0,965 мл, 1,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного полутвердого вещества (27 мг, 25%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,14-1,38 (м, 2 H), 1,48-1,69 (м, 4 H), 1,71-1,86 (м, 6 H), 2,07-2,26 (м, 5 H), 2,29-2,44 (м, 1 H), 2,49-2,63 (м, 1 H), 2,73-2,88 (м, 1 H), 3,29-3,32 (м, 5 H), 3,35 (с, 1 H), 3,94-4,05 (м, 3 H), 7,04-7,11 (м, 1 H), 7,31-7,39 (м, 1 H), 7,42-7,49 (м, 1 H), 7,79-7,85 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 329,1.

[0367] ПРИМЕР 3: (*R*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0368] СТАДИЯ А: (*R*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



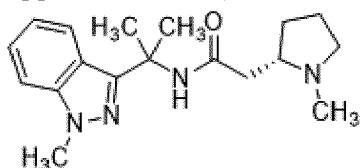
[0369] К раствору Et₃N (0,228 мл, 1,63 ммоль), 2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-амина (0,103 г, 0,544 ммоль) и (*R*)-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (0,137 г, 0,599 ммоль) в ДМФА (2,72 мл) добавляли НАТУ (0,228 г, 0,599 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 минут, а затем разбавляли EtOAc, многократно промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрат переносили в диоксан (2,72 мл) и подкисляли 4 М HCl в диоксане (2,72 мл, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Далее добавляли MeOH (2 мл), и растворяли остаточное твердое вещество. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и

концентрировали *в вакууме*. Продукт переносили в MeOH и ДМФА, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 53%).

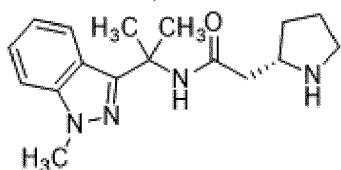
[0370] СТАДИЯ В: (*R*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

[0371] К раствору водного формальдегида (37% масс., 0,116 г, 1,43 ммоль) и (*R*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (0,086 г, 0,286 ммоль) в MeOH (4,77 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (0,090 г, 1,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем разбавляли MeOH и ДМФА, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим). Содержащие продукт фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,44-1,62 (м, 1 H), 1,66-1,79 (м, 2 H), 1,78-1,84 (м, 6 H), 1,85-2,01 (м, 1 H), 2,16-2,30 (м, 2 H), 2,32 (с, 2 H), 2,29-2,38 (м, 1 H), 2,43-2,60 (м, 2 H), 3,01-3,10 (м, 1 H), 4,01 (с, 3 H), 7,10 (ддд, *J*=8,1, 6,9, 0,9 Гц, 1 H), 7,31-7,41 (м, 1 H), 7,41-7,51 (м, 1 H), 7,45-7,54 (м, 1 H), 7,76-7,94 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 315,1.

[0372] ПРИМЕР 4: (*S*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0373] СТАДИЯ А: (*S*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



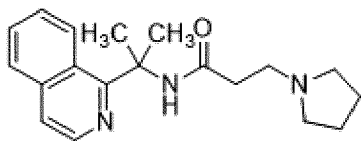
[0374] К раствору Et₃N (0,236 мл, 1,70 ммоль), 2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-амина (0,107 г, 0,565 ммоль) и (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (0,143 г, 0,622 ммоль) в ДМФА (2,83 мл) добавляли НАТУ (0,236 г, 0,622 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 минут, а затем разбавляли EtOAc, многократно промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрат переносили в диоксан (2,72 мл) и подкисляли 4 М HCl в диоксане (2,72 мл, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов. Далее добавляли MeOH (2 мл), и растворяли остаточное твердое вещество. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали *в вакууме*. Продукт переносили в MeOH и ДМФА, фильтровали и очищали

препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 47%).

[0375] СТАДИЯ В: (*S*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

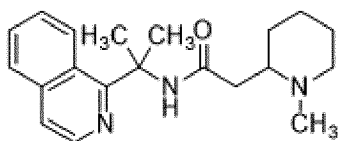
[0376] К раствору водного формальдегида (37% масс., 0,108 г, 1,33 ммоль) и (*S*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (0,080 г, 0,266 ммоль) в MeOH (4,44 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (0,167 г, 2,66 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, а затем разбавляли MeOH и ДМФА, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (44 мг, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,43-1,60 (м, 1 H), 1,65-1,77 (м, 2 H), 1,81 (д, *J*=4,1 Гц, 6 H), 1,86-2,03 (м, 1 H), 2,15-2,28 (м, 2 H), 2,32 (с, 3 H), 2,40-2,56 (м, 2 H), 3,04 (ддд, *J*=9,7, 7,3, 2,8 Гц, 1 H), 3,96-4,06 (м, 3 H), 7,02-7,18 (м, 1 H), 7,30-7,43 (м, 1 H), 7,44-7,52 (м, 1 H), 7,78-7,90 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 315,1.

[0377] ПРИМЕР 5: *N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид



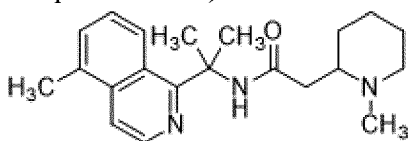
[0378] К смеси 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амина (37,5 мг, 0,201 ммоль) и 3-(пирролидин-1-ил)пропановой кислоты (31,7 мг, 0,221 ммоль) в DMA (1,0 мл) добавляли DIPEA (105 мкл, 0,604 ммоль) и HATU (115 мг, 0,302 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-65% вода/ACN в воде (основной режим). Фракции, содержащие продукт, выпаривали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17,2 мг, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,74-1,79 (м, 4 H), 1,87 (с, 6 H), 2,34-2,41 (м, 2 H), 2,47-2,55 (м, 4 H), 2,57-2,64 (м, 2 H), 7,57 (ддд, *J*=8,6, 7,0, 1,5 Гц, 1 H), 7,61-7,72 (м, 2 H), 7,90 (д, *J*=8,0 Гц, 1 H), 8,35 (д, *J*=5,5 Гц, 1 H), 8,66 (дд, *J*=8,8, 0,8 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 312,20.

[0379] ПРИМЕР 6: *N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



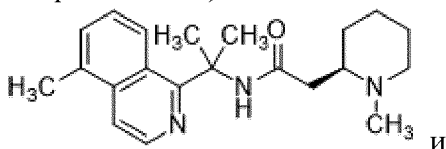
[0380] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 5, используя 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амин (36,5 мг, 0,196 ммоль), 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусную кислоту (33,9 мг, 0,216 ммоль), DIPEA (103 мкл, 0,588 ммоль) и HATU (112 мг, 0,294 ммоль) в DMA (1,3 мл), и получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (41,2 мг, 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,16-1,30 (м, 2 Н), 1,42-1,65 (м, 4 Н), 1,88 (с, 6 Н), 2,09-2,18 (м, 2 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,25-2,34 (м, 1 Н), 2,55 (дд, $J=14,3$, 4,5 Гц, 1 Н), 2,76-2,85 (м, 1 Н), 7,58 (ддд, $J=8,6$, 7,0, 1,2 Гц, 1 Н), 7,63-7,72 (м, 2 Н), 7,89-7,95 (м, 1 Н), 8,37 (д, $J=5,8$ Гц, 1 Н), 8,64-8,71 (м, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,15.

[0381] ПРИМЕР 7: *N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

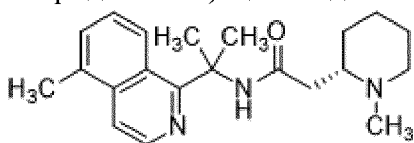


[0382] К смеси 2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амина (32,2 мг, 0,161 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (27,8 мг, 0,177 ммоль) в DMA (1,07 мл) добавляли DIPEA (84 мкл, 0,48 ммоль) и HATU (92 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, а затем фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-70% вода/ACN в воде (основной режим). Фракции, содержащие продукт, выпаривали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19,9 мг, 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,16-1,30 (м, 2 Н), 1,39-1,68 (м, 4 Н), 1,88 (с, 6 Н), 2,14 (уш. дд, $J=14,2$, 8,4 Гц, 2 Н), 2,21 (с, 3 Н), 2,26-2,37 (м, 1 Н), 2,54 (дд, $J=14,3$, 4,5 Гц, 1 Н), 2,69 (с, 3 Н), 2,76-2,86 (м, 1 Н), 7,46 (дд, $J=8,8$, 7,0 Гц, 1 Н), 7,54 (д, $J=7,0$ Гц, 1 Н), 7,81 (дд, $J=5,9$, 0,9 Гц, 1 Н), 8,42 (д, $J=6,0$ Гц, 1 Н), 8,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,20.

[0383] ПРИМЕР 8: (*R*)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



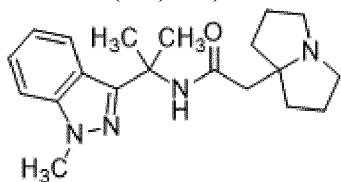
[0384] ПРИМЕР 9: (*S*)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



[0385] Указанные в заголовке энантиомеры рацемического *N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамида (505 мг, 1,49 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ (Целлюлоза 2, 5 мкм, ID 30 мм x 250

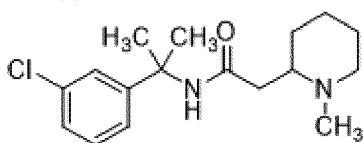
мм), используя подвижную фазу 40% EtOH (с 0,1% NH₄OH) в CO₂. Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера (173,6 мг, 34%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера (166,2 мг, 33%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,31-1,63 (м, 4 H), 1,65-1,80 (м, 3 H), 1,90 (с, 6 H), 2,56-2,85 (м, 8 H), 3,10 (уш. д, *J*=3,6 Гц, 1 H), 3,13-3,23 (м, 1 H), 7,45-7,52 (м, 1 H), 7,53-7,59 (м, 1 H), 7,82 (дд, *J*=6,0, 1,0 Гц, 1 H), 8,43 (д, *J*=6,0 Гц, 1 H), 8,52 (д, *J*=8,7 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 340,20.

[0386] ПРИМЕР 10: *N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)ацетамид



[0387] К раствору пиридина (0,094 мл, 1,16 ммоль), 2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-амина (0,044 г, 0,232 ммоль) и 2-(тетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)уксусной кислоты (0,039 г, 0,232 ммоль) в ACN (0,310 мл) добавляли ТЗР (50% масс. в EtOAc, 0,691 мл, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов, а затем разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим). Продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Xbridge), используя градиент ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (8,0 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,78-1,92 (м, 8 H), 1,94-2,13 (м, 6 H), 2,72-2,79 (м, 2 H), 3,00-3,11 (м, 2 H), 3,38-3,52 (м, 2 H), 4,01 (с, 3 H), 7,07-7,17 (м, 1 H), 7,35-7,44 (м, 1 H), 7,46-7,53 (м, 1 H), 7,82-7,90 (м, 1 H), 8,71-8,88 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 341,1.

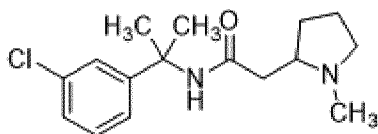
[0388] ПРИМЕР 11: *N*-(2-(3-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



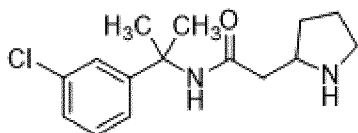
[0389] К раствору пиридина (0,069 мл, 0,859 ммоль), 2-(3-хлорфенил)пропан-2-амина (0,049 г, 0,286 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (0,045 г, 0,286 ммоль) в ACN (0,382 мл) добавляли ТЗР (50% масс. в EtOAc, 0,511 мл, 0,859 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,27-1,45 (м, 2 H), 1,51-1,81 (м, 10 H), 2,14-2,26 (м, 2 H), 2,27-2,34 (м, 3 H),

2,37-2,50 (м, 1 H), 2,52-2,67 (м, 1 H), 2,79-2,93 (м, 1 H), 7,16-7,23 (м, 1 H), 7,25-7,35 (м, 2 H), 7,35-7,41 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 309,1.

[0390] ПРИМЕР 12: *N*-(2-(3-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0391] СТАДИЯ А: *N*-(2-(3-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид

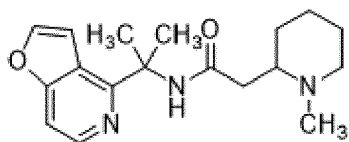


[0392] К раствору пиридина (0,152 мл, 1,88 ммоль), 2-(3-хлорфенил)пропан-2-амина (0,107 г, 0,628 ммоль) и 2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (0,144 г, 0,628 ммоль) в ACN (0,837 мл) добавляли ТЗР (50% масс. в EtOAc, 1,12 мл, 1,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, а затем разбавляли насыщенным водным NH_4Cl , экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрат переносили в диоксан (6 мл) и подкисляли 4 М HCl в диоксане (2,98 мл, 11,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, а затем концентрировали в вакууме, разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения (0,176 г, предполагали количественным).

[0393] СТАДИЯ В: *N*-(2-(3-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

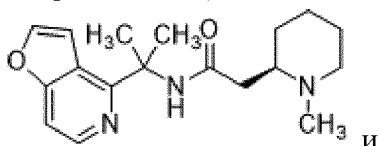
[0394] К раствору *N*-(2-(3-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (0,176 г, 0,628 ммоль) и водного формальдегида (37% масс., 0,225 г, 2,77 ммоль) в MeOH (2,77 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (0,174 г, 2,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а потом обработали ультразвуком, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества (41 мг, 22% за две стадии). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,53-1,70 (м, 7 H), 1,73-1,88 (м, 2 H), 1,96-2,09 (м, 2 H), 2,19-2,31 (м, 2 H), 2,33-2,41 (м, 3 H), 2,45-2,61 (м, 2 H), 3,08 (ддд, $J=9,7, 6,8, 3,3$ Гц, 1 H), 7,18-7,23 (м, 1 H), 7,26-7,34 (м, 2 H), 7,35-7,39 (м, 1 H), 7,36-7,44 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 295,1.

[0395] ПРИМЕР 13: *N*-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

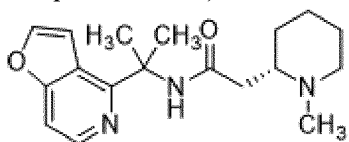


[0396] К раствору пиридина (0,039 мл, 0,477 ммоль), 2-(фуро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-амина (0,028 г, 0,159 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (0,025 г, 0,159 ммоль) в ACN добавляли ТЗР (50% масс. в EtOAc, 0,284 мл, 0,477 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,98-1,18 (м, 1 H), 1,20-1,45 (м, 3 H), 1,51-1,72 (м, 5 H), 1,72-1,80 (м, 7 H), 2,15-2,27 (м, 3 H), 2,26-2,30 (м, 3 H), 2,34-2,50 (м, 1 H), 2,55-2,68 (м, 1 H), 2,77-2,93 (м, 1 H), 7,09-7,22 (м, 1 H), 7,37-7,57 (м, 1 H), 7,78-7,92 (м, 1 H), 8,25-8,43 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 316,1.

[0397] ПРИМЕР 14: (*R*)-*N*-(2-(фуро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

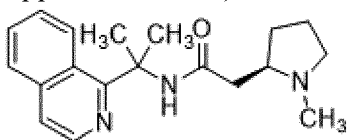


[0398] ПРИМЕР 15: (*S*)-*N*-(2-(фуро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

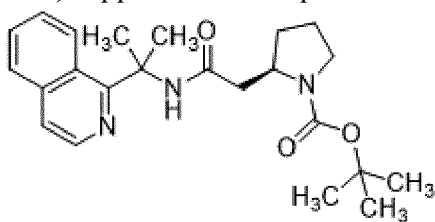


[0399] Указанные в заголовке энантиомеры рацемического *N*-(2-(фуро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамида (0,582 г, 1,84 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ. Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (265,5 мг, 46%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера (251,9 мг, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,21-1,34 (м, 2 H), 1,47-1,68 (м, 4 H), 1,70-1,80 (м, 6 H), 2,07-2,30 (м, 5 H), 2,31-2,45 (м, 1 H), 2,59 (дд, *J*=14,4, 4,8 Гц, 1 H), 2,75-2,91 (м, 1 H), 7,12 (дд, *J*=2,3, 1,0 Гц, 1 H), 7,44 (дд, *J*=5,8, 0,9 Гц, 1 H), 7,83 (д, *J*=2,3 Гц, 1 H), 8,21-8,39 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 316,1.

[0400] ПРИМЕР 16: (*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

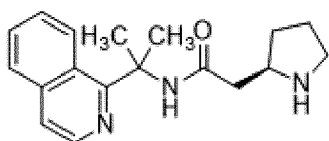


[0401] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-(*R*)-2-(2-((2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



[0402] К раствору 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амина (60 мг, 0,32 ммоль) и (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (81 мг, 0,35 ммоль) в DMA (2,15 мл) добавляли DIPEA (169 мкл, 0,966 ммоль) и HATU (184 мг, 0,483 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем гасили водой и насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным NaCl , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали автоматической колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 20-80% EtOAc в смеси гептанов. Содержащие продукт фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (128 мг, предполагали количественным). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,4.

[0403] СТАДИЯ В: (*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



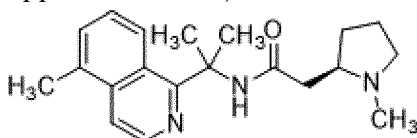
[0404] К раствору *трет*-бутил-(*R*)-2-(2-((2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (128 мг, 0,322 ммоль) в диоксане (1,61 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1,61 мл, 6,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,75 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении и снова упаривали с диэтиловым эфиром с получением бис- HCl соли указанного в заголовке соединения (119 мг, предполагали количественным). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,3.

[0405] СТАДИЯ С: (*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

[0406] К раствору (*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида дигидрохлорида (119 мг, 0,322 ммоль) в метаноле (3,22 мл) добавляли водный формальдегид (37% масс., 131 мг, 1,61 ммоль) и цианоборгидрид натрия (1М в ТГФ, 1,61 мл, 1,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После прохождения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем переносили в метаноле. Полученный раствор фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя

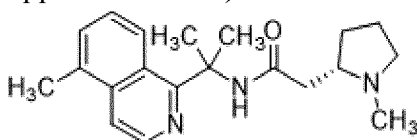
градиент вода/АСN в воде (основной режим). Фракции, содержащие продукт, выпаривали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (43,8 мг, 44% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,27-1,40 (м, 1 Н), 1,52-1,72 (м, 3 Н), 1,77 (с, 6 Н), 1,99-2,13 (м, 2 Н), 2,17 (с, 3 Н), 2,24-2,34 (м, 1 Н), 2,34-2,42 (м, 1 Н), 2,92 (ддд, $J=9,7, 7,2, 2,6$ Гц, 1 Н), 7,47 (ддд, $J=8,6, 7,0, 1,4$ Гц, 1 Н), 7,53 (д, $J=5,6$ Гц, 1 Н), 7,58 (ддд, $J=8,1, 6,9, 1,1$ Гц, 1 Н), 7,80 (д, $J=8,2$ Гц, 1 Н), 8,25 (д, $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,56 (дд, $J=8,8, 0,9$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,10.

[0407] ПРИМЕР 17: (*R*)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



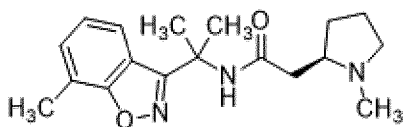
[0408] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 16, используя 2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амин (71,3 мг, 0,356 ммоль), (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (90 мг, 0,39 ммоль), DIPEA (187 мкл, 1,07 ммоль) и HATU (203 мг, 0,534 ммоль) в DMA (2,37 мл), и получали в виде белого твердого вещества (31,4 мг, 27% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,34-1,51 (м, 1 Н), 1,63-1,82 (м, 3 Н), 1,87 (с, 6 Н), 2,08-2,25 (м, 2 Н), 2,28 (с, 3 Н), 2,37-2,53 (м, 2 Н), 2,68 (с, 3 Н), 3,03 (ддд, $J=9,7, 7,2, 3,0$ Гц, 1 Н), 7,44 (дд, $J=8,8, 7,0$ Гц, 1 Н), 7,50-7,55 (м, 1 Н), 7,79 (дд, $J=6,0, 0,9$ Гц, 1 Н), 8,40 (д, $J=5,9$ Гц, 1 Н), 8,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,15.

[0409] ПРИМЕР 18: (*S*)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



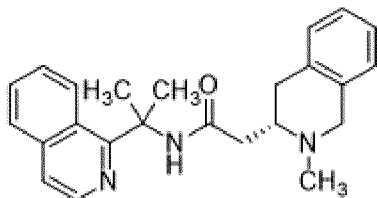
[0410] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 16, используя 2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амин (71,3 мг, 0,356 ммоль), (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (90 мг, 0,39 ммоль), DIPEA (187 мкл, 1,07 ммоль) и HATU (203 мг, 0,534 ммоль) в DMA (2,37 мл), и получали в виде белого твердого вещества (26,7 мг, 23% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,34-1,51 (м, 1 Н), 1,63-1,82 (м, 3 Н), 1,87 (с, 6 Н), 2,08-2,25 (м, 2 Н), 2,28 (с, 3 Н), 2,37-2,53 (м, 2 Н), 2,68 (с, 3 Н), 3,03 (ддд, $J=9,7, 7,2, 3,0$ Гц, 1 Н), 7,44 (дд, $J=8,8, 7,0$ Гц, 1 Н), 7,50-7,55 (м, 1 Н), 7,79 (дд, $J=6,0, 0,9$ Гц, 1 Н), 8,40 (д, $J=5,9$ Гц, 1 Н), 8,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,20.

[0411] ПРИМЕР 19: (*R*)-*N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



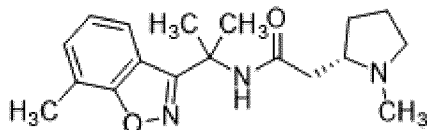
[0412] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 16, используя 2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-амин (350 мг, 1,84 ммоль), (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (422 мг, 1,84 ммоль), DIPEA (964 мкл, 5,52 ммоль) и НАТУ (1,049 г, 2,76 ммоль) в DMA (10 мл), и получали в виде белого твердого вещества (290 мг, 50% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, d_4 -метанол) δ м. д. 1,50 (дддд, $J=12,6, 10,1, 8,5, 5,9$ Гц, 1 H), 1,69-1,78 (м, 2 H), 1,80 (прибл. д, $J=2,8$ Гц, 6 H), 1,84-1,97 (м, 1 H), 2,19-2,31 (м, 2 H), 2,33 (с, 3 H), 2,45-2,60 (м, 5 H), 3,07 (ддд, $J=9,8, 7,2, 3,1$ Гц, 1 H), 7,19-7,27 (м, 1 H), 7,37 (дт, $J=7,3, 1,0$ Гц, 1 H), 7,63-7,70 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,20.

[0413] ПРИМЕР 20: (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)ацетамид



[0414] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 16, используя 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амин (93 мг, 0,50 ммоль), (*S*)-2-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-ил)уксусная кислота (146 мг, 0,500 ммоль), DIPEA (262 мкл, 1,50 ммоль) и НАТУ (285 мг, 0,750 ммоль) в DMA (2 мл), и получали в виде белого твердого вещества (29,5 мг, 16% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,89 (прибл. д, $J=3,6$ Гц, 6 H), 2,19 (дд, $J=14,3, 9,2$ Гц, 1 H), 2,38 (с, 3 H), 2,46-2,62 (м, 2 H), 2,65-2,74 (м, 1 H), 3,08 (ддт, $J=9,2, 6,7, 4,8$ Гц, 1 H), 3,63-3,79 (м, 2 H), 6,93-6,99 (м, 1 H), 7,02-7,08 (м, 1 H), 7,10-7,18 (м, 2 H), 7,59 (ддд, $J=8,6, 7,0, 1,4$ Гц, 1 H), 7,66 (д, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,72 (ддд, $J=8,1, 6,9, 1,1$ Гц, 1 H), 7,94 (д, $J=8,2$ Гц, 1 H), 8,38 (д, $J=5,6$ Гц, 1 H), 8,67 (дд, $J=8,7, 0,8$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,20.

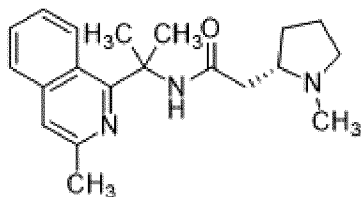
[0415] ПРИМЕР 21: (*S*)-*N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0416] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 16, используя 2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-амин (0,350 г, 1,84 ммоль), (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (422 мг, 1,84 ммоль), DIPEA (964 мкл, 5,52 ммоль) и НАТУ (1,049 г, 2,76 ммоль) в DMA (10 мл), и получали в виде белого твердого вещества (235,7 мг, 41% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,50 (дддд, $J=12,6, 10,0, 8,4, 6,0$ Гц, 1 H), 1,80 (прибл. д, $J=2,8$ Гц, 6 H), 1,84-1,97 (м, 1 H), 2,19-

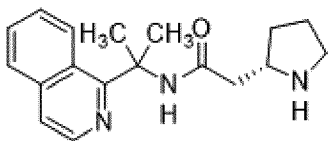
2,30 (м, 2 Н), 2,33 (с, 3 Н), 2,45-2,61 (м, 5 Н), 3,07 (ддд, $J=9,8, 7,1, 3,2$ Гц, 1 Н), 7,20-7,27 (м, 1 Н), 7,37 (дт, $J=7,2, 1,0$ Гц, 1 Н), 7,67 (дт, $J=8,0, 0,8$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 316,20.

[0417] ПРИМЕР 22: (*S*)-*N*-(2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

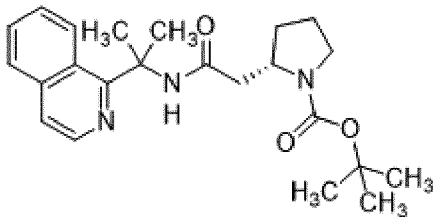


[0418] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 16, используя 2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амин (0,300 г, 1,50 ммоль), (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,344 г, 1,50 ммоль), DIPEA (1,05 мл, 6,00 ммоль) и НАТУ (0,856 г, 2,25 ммоль) в DMA (7,5 мл), и получали в виде белого твердого вещества (201,4 мг, 41% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,41-1,56 (м, 1 Н), 1,64-1,86 (м, 3 Н), 1,89 (прибл. д, $J=2,3$ Гц, 6 Н), 2,12-2,27 (м, 2 Н), 2,31 (с, 3 Н), 2,41-2,55 (м, 2 Н), 2,64 (д, $J=0,6$ Гц, 3 Н), 3,05 (ддд, $J=9,8, 7,2, 2,8$ Гц, 1 Н), 7,40-7,51 (м, 2 Н), 7,60 (ддд, $J=8,2, 6,9, 1,0$ Гц, 1 Н), 7,79 (д, $J=8,2$ Гц, 1 Н), 8,57 (дд, $J=8,7, 0,8$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 326,10.

[0419] ПРИМЕР 23: (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



[0420] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-(*S*)-2-(2-((2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



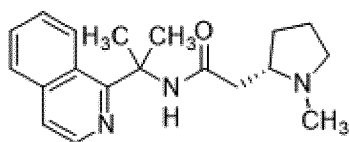
[0421] В трехгорлую колбу, оснащенную механической мешалкой, термометром и N_2 впускным отверстием добавляли дигидрохлоридную соль 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амин (292,3 г, 1,13 моль), (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (284 г, 1,24 моль) и ДМФА (5500 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 15 минут при 14°C , а затем Et_3N (550 мл, 3,95 моль) добавляли периода 1 минут с последующим добавлением твердого НАТУ (462 г, 1,22 моль) при комнатной температуре в течение периода 2 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, а затем разбавляли $i\text{PrOAc}$ (6000 мл) и распределяли с водой (3000 мл). Водный и органический слои разделяли. Водную фазу промывали $i\text{PrOAc}$ (1500 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1500 мл), сушили над

Na_2SO_4 , фильтровали, ополаскивали с $i\text{PrOAc}$ и концентрировали в роторном испарителе. Некоторое количество продукта обнаруживали в водных слоях, поэтому каждый из них подщелачивали с помощью Et_3N (5 мл) и промывали $i\text{PrOAc}$ (500 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, ополаскивали с $i\text{PrOAc}$ и концентрировали на роторном испарителе. Органические экстракты объединяли, концентрировали, и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Часть коричневого масла затвердевала, образуя маслянистое твердое вещество после отстаивания в течение ночи. Маслянистое твердое вещество диспергировали в EtOAc , фильтровали, с холодным EtOAc (2 х) и холодным гептаном. Полученные твердые сушили в вакууме с получением чистого продукта (35 г). Фильтрат концентрировали на роторном испарителе, разбавляли гептаном и EtOAc , и очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя градиент 15-70% EtOAc в смеси гептанов (2310 г силикагеля, RediSep[®]Rf Gold). Содержащие продукт фракции объединяли, концентрировали на роторном испарителе и сушили в вакууме с получением чистого продукта в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Чистые фракции объединяли с отфильтрованным твердым веществом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (305,8 г, 68,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,37-1,54 (м, 10 H), 1,63-1,93 (м, 9 H), 2,04-2,31 (м, 1 H), 2,62-2,77 (м, 1 H), 3,22-3,30 (м, 2 H), 3,86-4,02 (м, 1 H), 7,58 (ддд, $J=8,6, 7,0, 1,2$ Гц, 1 H), 7,64 (д, $J=5,8$ Гц, 1 H), 7,68 (ддд, $J=8,0, 6,9, 0,9$ Гц, 1 H), 7,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 8,35 (д, $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,68 (уш. д, $J=8,3$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398,2.

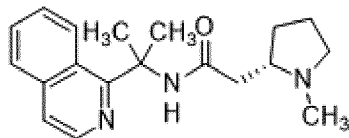
[0422] СТАДИЯ В: *(S)-N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид

[0423] В трехгорлую колбу, оснащенную верхнеприводной мешалкой, термометром, капельной воронкой и N_2 впускным отверстием добавляли *трет*-бутил-*(S)*-2-(2-((2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (305,7 г, 769 ммоль) и ДХМ (2570 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор желтого цвета охлаждали до 0-5°C и 4 М HCl в диоксане (1538 мл, 6,15 моль) добавляли по каплям при 0-5°C в течение периода 2,25 часов. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 8 часов с получением желтой суспензии, которую нагревали до 15°C в течение периода 1 часа. Полученное твердое вещество отфильтровывали под давлением с использованием азота, ополаскивали с Et_2O (4×300 мл) и сушили в вакууме с получением дигидрохлоридной соли указанного в заголовке соединения в виде гигроскопичного белого твердого вещества с металлическим оттенком (282,7 г, выход 99,2%, 96-97% ee). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 1,28-1,43 (м, 1 H), 1,61-1,86 (м, 3 H), 1,93 (д, $J=7,5$ Гц, 6 H), 2,64-2,72 (м, 3 H), 2,91-3,13 (м, 2 H), 3,30-3,46 (м, 1 H), 7,88 (уш. т, $J=7,8$ Гц, 1 H), 8,05 (уш. т, $J=7,5$ Гц, 1 H), 8,25 (уш. д, $J=7,8$ Гц, 2 H), 8,53 (д, $J=6,3$ Гц, 1 H), 8,96 (д, $J=9,0$ Гц, 1 H), 9,02-9,28 (м, 2 H), 9,76 (уш. с, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,2.

[0424] ПРИМЕР 24: *(S)-N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



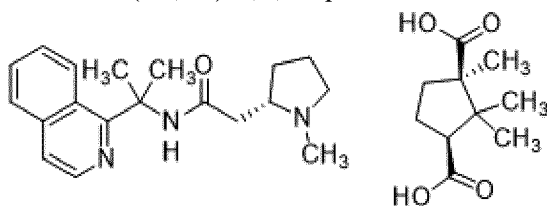
[0425] СТАДИЯ А: (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0426] В трехгорлую колбу, оснащенную верхнеприводной мешалкой, термометром, капельной воронкой и N_2 впускным отверстием добавляли (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида дигидрохлорид (282,7 г, 763 ммоль) и MeOH (7650 мл). Полученный оранжевый раствор охлаждали до 6°C и добавляли водный формальдегид (37% масс., 170,5 мл, 2,29 моль) в течение периода 3 минут. Смесь перемешивали при 6°C в течение 5 минут. Далее порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (485 г, 2,29 моль) в течение периода 25 минут. Реакционную смесь перемешивали при 3-7°C в течение 2,5 часов. В колбу добавляли еще формальдегид (37% масс., 28,4 мл, 382 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 минуты при комнатной температуре. Также в колбу дополнительно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (80,9 г, 382 ммоль) порциями в течение периода 5 минут, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем концентрировали *в вакууме* при 35°C в роторном испарителе. Полученную желтую суспензию восстанавливали в MeOH (1500 мл), снова концентрировали на роторном испарителе, затем сушили в течение 30 минут при 35 °C на роторном испарителе. Желтую суспензию суспендировали в EtOAc (1500 мл), перемешивали в роторном испарителе при 35°C в течение 15 минут, а затем при комнатной температуре в течение 15 минут. Твердые вещества отфильтровывали, ополаскивали с EtOAc (3×300 мл), а фильтрат сушили в вакууме с получением прозрачного желтого масла. Масло растворяли в ДХМ и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-5% MeOH в ДХМ (2240 г NH 60 мкм сферический силикагель, Shoko Scientific Purif-Pack®). Чистые фракции объединяли, концентрировали на роторном испарителе, и сушили *в вакууме* с получением неочищенного продукта, который растворяли в EtOAc (1000 мл) и распределяли с 2 М водным Na_2CO_3 (500 мл). Водную фазу промывали EtOAc (3×1000 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, ополаскивали с EtOAc, концентрировали на роторном испарителе, и сушили *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (193,8 г, выход 81,5%, 95,6% ee). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м. д. 1,26-1,38 (м, 1 H), 1,48-1,64 (м, 3 H), 1,73 (с, 6 H), 1,93-2,05 (м, 2 H), 2,14 (с, 3 H), 2,16-2,24 (м, 1 H), 2,30 (дд, $J=13,7, 4,4$ Гц, 1 H), 2,83-2,92 (м, 1 H), 7,55 (ддд, $J=8,6, 7,0, 1,5$ Гц, 1 H), 7,64 (д, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,68 (ддд, $J=8,2, 6,9, 1,0$ Гц, 1 H), 7,92 (д,

$J=7,5$ Гц, 1 Н), 8,37 (д, $J=5,8$ Гц, 1 Н), 8,69 (дд, $J=8,8$, 0,8 Гц, 1 Н), 8,74 (с, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 312,1.

[0427] СТАДИЯ В: (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамида (1*R*,3*S*)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоксилат



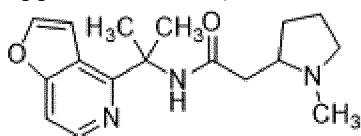
[0428] В трехгорлую реакционную колбу, оснащенную верхнеприводной мешалкой, термометром и N_2 впускным отверстием, добавляли D-(+)-камфорную кислоту (170 г, 849 ммоль) и *i*PrOAc (3526 мл) при 40°C с получением бесцветного раствора. Малую порцию указанного в заголовке соединения (2532 мг) добавляли в виде затравочного кристалла. Далее порциями добавляли (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид (176,3 г, 566 ммоль) в течение периода 2 минут с получением желтой суспензии. Смесь нагревали при 40°C в течение 5 минут при перемешивании, затем медленно охлаждали до комнатной температуры без перемешивания в течение периода 2 часа. Полученное твердое вещество фильтровали, ополаскивали с *i*PrOAc (3×584 мл), и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (313,6 г, 91%) с молярным соотношением (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид:D-(+)-камфорная кислота 2:3. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м. д. 0,77 (с, 4 Н), 1,13 (с, 4 Н), 1,19 (с, 4 Н), 1,25-1,43 (м, 3 Н), 1,48-1,65 (м, 3 Н), 1,66-1,78 (м, 8 Н), 1,97-2,10 (м, 3 Н), 2,16 (с, 3 Н), 2,25 (уш. д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 2,28-2,42 (м, 3 Н), 2,73 (дд, $J=9,8$, 9,0 Гц, 2 Н), 2,85-2,94 (м, 1 Н), 7,55 (ддд, $J=8,6$, 7,0, 1,5 Гц, 1 Н), 7,64 (д, $J=5,3$ Гц, 1 Н), 7,68 (ддд, $J=8,1$, 6,8, 1,1 Гц, 1 Н), 7,89-7,98 (м, 1 Н), 8,36 (д, $J=5,5$ Гц, 1 Н), 8,68 (дд, $J=8,5$, 0,8 Гц, 1 Н), 8,75 (с, 1 Н), 12,17 (уш. с, 3 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 312,2 (пик, появившийся раньше), $[M+Na]^+$ 223,1 (пик, появившийся позже).

[0429] СТАДИЯ С: (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

[0430] (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид (1*R*,3*S*)-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбоксилат (314 г, 513 ммоль) суспендировали в *i*PrOAc (3500 мл) и 2 М водном Na_2CO_3 (898 мл) с получением двухфазной суспензии. Воду (175 мл) добавляли для облегчения растворения. Слои разделяли. Органическую фазу промывали водой (3×600 мл), концентрировали на роторном испарителе и сушили в вакууме при 40 °C. Полученное твердое вещество суспендировали в *i*PrOAc (500 мл), смешали в роторном испарителе при 40°C в течение 5 минут, а затем концентрировали посредством роторного упаривания до азеотропа от остаточной воды. Этот процесс повторяли еще два раза с *i*PrOAc (2×500 мл). Твердое вещество сушили в вакууме при 40°C в роторном испарителе, а затем при 70°C в высоковакуумной печи в

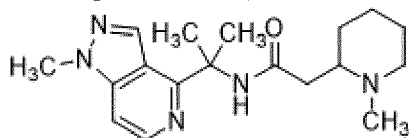
течение 6 часов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (134,41 г, выход 84%, 99% ee). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 1,25-1,38 (м, 1 H), 1,45-1,64 (м, 3 H), 1,73 (с, 6 H), 1,93-2,05 (м, 2 H), 2,14 (с, 3 H), 2,16-2,24 (м, 1 H), 2,30 (дд, $J=13,7, 4,4$ Гц, 1 H), 2,84-2,91 (м, 1 H), 7,55 (ддд, $J=8,6, 7,0, 1,2$ Гц, 1 H), 7,64 (д, $J=5,3$ Гц, 1 H), 7,68 (ддд, $J=8,2, 6,9, 1,0$ Гц, 1 H), 7,90-7,95 (м, 1 H), 8,36 (д, $J=5,8$ Гц, 1 H), 8,69 (дд, $J=8,8, 0,8$ Гц, 1 H), 8,74 (с, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,2.

[0431] ПРИМЕР 25: *N*-(2-(фууро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0432] К раствору пиридина (0,413 мл, 5,11 ммоль), 2-(фууро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-амина (0,150 г, 0,851 ммоль) и 2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (0,195 г, 0,851 ммоль) в ACN (3,87 мл) добавляли ТЗР (50% масс. в EtOAc, 3,04 мл, 5,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней а затем разбавляли насыщенным водным NH_4Cl , экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Концентрат переносили в диоксан (6 мл) и обрабатывали 4 М HCl в диоксане (4,26 мл, 17,0 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником с помощью тепловой пушки, а затем давали остыть до комнатной температуры. Раствор концентрировали в вакууме с получением HCl соли указанного в заголовке соединения, которое переносили в MeOH (3 мл). Далее добавляли водный формальдегид (37% масс., 0,691 г, 8,51 ммоль) и цианоборгидрид натрия (0,535 г, 8,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов, а потом обрабатывали ультразвуком, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (22 мг, 8,6%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,44-1,63 (м, 1 H), 1,66-1,88 (м, 8 H), 1,90-2,02 (м, 1 H), 2,02-2,10 (м, 1 H), 2,18-2,31 (м, 2 H), 2,32-2,38 (м, 3 H), 2,44-2,62 (м, 2 H), 3,02-3,14 (м, 1 H), 6,98-7,28 (м, 1 H), 7,34-7,60 (м, 1 H), 7,71-7,96 (м, 1 H), 8,34 (д, $J=5,9$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302,1.

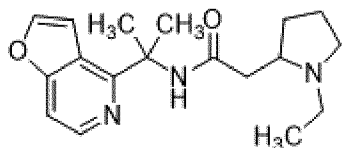
[0433] ПРИМЕР 26: *N*-(2-(1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



[0434] В сосуд добавляли 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусную кислоту (42,1 мг, 0,268 ммоль), 2-(1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-амин (51 мг, 0,268 ммоль), Et_3N (37,4 мкл, 0,268 ммоль), NATU (102 мг, 0,268 ммоль) и ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем

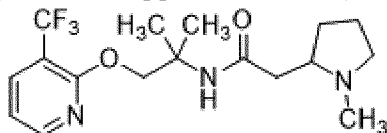
очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (15 мг, 17%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,21-1,37 (м, 2 H), 1,53-1,73 (м, 5 H), 1,78 (д, *J*=5,6 Гц, 6 H), 2,14-2,40 (м, 7 H), 2,61 (дд, *J*=14,4, 4,7 Гц, 1 H), 2,80-2,87 (м, 1 H), 4,07 (с, 3 H), 7,45 (дд, *J*=6,2, 1,0 Гц, 1 H), 8,26 (д, *J*=6,0 Гц, 1 H), 8,32 (с, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 330,3.

[0435] ПРИМЕР 27: 2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)ацетамид

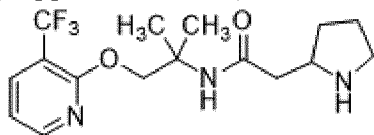


[0436] К раствору Et₃N (0,137 мл, 0,984 ммоль), 2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-амин (0,065 г, 0,369 ммоль) и гидрохлорида 2-(1-этилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (0,048 г, 0,246 ммоль) в ДМФА (2,46 мл) добавляли HATU (0,140 г, 0,369 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, а затем разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого кристаллического вещества (48 мг, 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,06-1,19 (м, 3 H), 1,41-1,61 (м, 1 H), 1,77 (д, *J*=14,9 Гц, 6 H), 1,84-2,01 (м, 1 H), 2,12-2,32 (м, 3 H), 2,44-2,56 (м, 1 H), 2,60-2,73 (м, 1 H), 2,85-2,97 (м, 1 H), 3,12-3,22 (м, 1 H), 7,07-7,24 (м, 1 H), 7,37-7,53 (м, 1 H), 7,78-7,92 (м, 1 H), 8,27-8,42 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 316,1.

[0437] ПРИМЕР 28: *N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0438] СТАДИЯ А: *N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



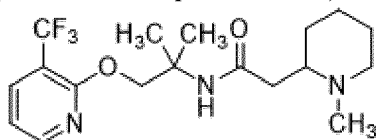
[0439] Раствор 2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (23,4 мг, 0,102 ммоль), DIPEA (0,060 мл, 0,342 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния иодида (26,2 мг, 0,102 ммоль) и NMP (0,5 мл) перемешивали в течение 15 минут. Далее добавляли 2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (20 мг, 0,085 ммоль), и раствор перемешивали при 45°C в течение 3 дней, а затем концентрировали в вакууме. Смесь обрабатывали 4 М HCl в диоксане (1 мл), встряхивали в течение 30 минут, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм),

используя градиент 10-90% ACN в воде (кислотный режим). Содержащие продукт фракции объединяли и сушили в испарителе GeneVac™ с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде пленки (4,9 мг, 16,6%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 346,1.

[0440] СТАДИЯ В: *N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

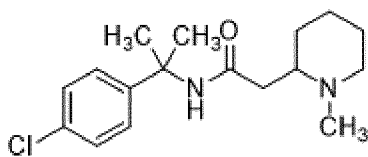
[0441] В сосуд загружали *N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид (4,9 мг, 0,014 ммоль) и формальдегид (2,1 мкл, 0,028 ммоль) в MeOH (0,6 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (1М, 28 мкл, 0,028 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем добавляли MeOH (0,5 мл). Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-90% ACN в воде (кислотный режим). Чистые фракции объединяли и сушили в испарителе GeneVac™ с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветной пленки (4,1 мг, 80%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 360,2.

[0442] ПРИМЕР 29: *N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



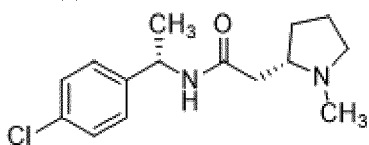
[0443] Раствор 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (16,1 мг, 0,102 ммоль), DIPEA (44,1 мг, 0,342 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия иодида (26,2 мг, 0,102 ммоль) и NMP (0,5 мл) перемешивали при 45°C в течение 30 минут. Далее добавляли 2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (20 мг, 0,085 ммоль). Раствор перемешивали при 45°C в течение 4 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-90% ACN в воде (кислотный режим). Продукт последовательно повторно очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 20-100% вода/ACN в воде (основной режим). Содержащие продукт фракции объединяли и сушили в испарителе GeneVac™ с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (5,4 мг, 17%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,28-1,39 (м, 2 H), 1,44 (с, 6 H), 1,50-1,71 (м, 4 H), 2,19-2,28 (м, 2 H), 2,31 (с, 3 H), 2,45-2,55 (м, 2 H), 2,88 (уш. д, $J=12,0$ Гц, 1 H), 4,60 (с, 2 H), 7,10 (т, $J=6,2$ Гц, 1 H), 8,00 (д, $J=7,4$ Гц, 1 H), 8,35 (дт, $J=5,0$, 0,9 Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 374,2.

[0444] ПРИМЕР 30: *N*-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



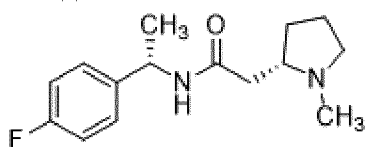
[0445] К раствору Et₃N (0,113 мл, 0,809 ммоль), 2-(4-хлорфенил)пропан-2-амин гидрохлорида (0,050 г, 0,243 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (0,025 г, 0,162 ммоль) в ДМФА (1,62 мл) добавляли НАТУ (0,092 г, 0,243 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения в виде желто-оранжевого полутвердого вещества (28 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,22-1,41 (м, 2 H), 1,47-1,76 (м, 11 H), 2,11-2,23 (м, 2 H), 2,23-2,29 (м, 3 H), 2,32-2,45 (м, 1 H), 2,48-2,59 (м, 1 H), 2,76-2,87 (м, 1 H), 4,83 (с, 2 H), 7,23-7,29 (м, 2 H), 7,32-7,36 (м, 1 H), 7,34-7,34 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 309,1.

[0446] ПРИМЕР 31: N-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



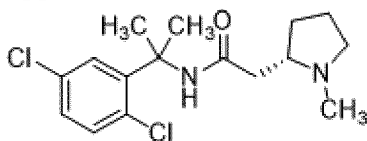
[0447] К раствору Et₃N (0,258 мл, 1,849 ммоль), (S)-1-(4-хлорфенил)этан-1-амин (0,086 г, 0,555 ммоль) и (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (0,106 г, 0,462 ммоль) в ДМФА (4,62 мл) добавляли НАТУ (0,211 г, 0,555 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим). Содержащие продукт фракции объединяли, переносили в раствор 4 М HCl/диоксан (2,31 мл, 9,25 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением HCl соли указанного в заголовке соединения, которое переносили в MeOH (5 мл). Далее добавляли формальдегид (37% масс., 0,231 г, 2,31 ммоль) и цианоборгидрид натрия (0,145 г, 2,31 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи. Затем раствор обрабатывали ультразвуком, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (53 мг, 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,37-1,47 (м, 3 H), 1,48-1,65 (м, 1 H), 1,68-1,85 (м, 2 H), 1,94-2,07 (м, 1 H), 2,12-2,27 (м, 2 H), 2,28 (с, 3 H), 2,47-2,63 (м, 2 H), 2,98-3,12 (м, 1 H), 4,92-5,06 (м, 1 H), 7,24-7,37 (м, 4 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 281,1.

[0448] ПРИМЕР 32: N-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-2-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



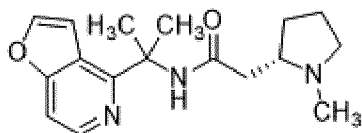
[0449] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 31, используя НАТУ (0,193 г, 0,508 ммоль), Et₃N, (0,236 мл, 1,69 ммоль), (*S*)-1-(4-фторфенил)этан-1-амин (0,071 г, 0,508 ммоль) и (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,097 г, 0,423 ммоль) в ДМФА (4,23 мл), и получали в виде белого твердого вещества (39 мг, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,37-1,47 (м, 3 H), 1,48-1,65 (м, 1 H), 1,70-1,85 (м, 2 H), 1,92-2,07 (м, 1 H), 2,13-2,27 (м, 2 H), 2,27-2,33 (м, 3 H), 2,41-2,68 (м, 2 H), 3,05 (ддд, *J*=9,8, 6,2, 4,0 Гц, 1 H), 3,31 (дт, *J*=3,3, 1,6 Гц, 1 H), 4,92-5,13 (м, 1 H), 6,84-7,14 (м, 2 H), 7,19-7,40 (м, 2 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 265,1.

[0450] ПРИМЕР 33: (*S*)-*N*-(2-(2,5-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



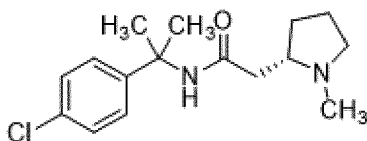
[0451] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 31, используя НАТУ (0,205 г, 0,539 ммоль), Et₃N (0,250 мл, 1,80 ммоль), 2-(2,5-дихлорфенил)пропан-2-амин (0,110 г, 0,539 ммоль) и (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,103 г, 0,449 ммоль) в ДМФА (4,49 мл), и получали в виде белого твердого вещества (35 мг, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,46-1,62 (м, 1 H), 1,66-1,83 (м, 8 H), 1,90-2,07 (м, 1 H), 2,10-2,26 (м, 2 H), 2,26-2,39 (м, 3 H), 2,42-2,58 (м, 2 H), 2,95-3,13 (м, 1 H), 7,14-7,25 (м, 1 H), 7,26-7,36 (м, 1 H), 7,44-7,56 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 331,0.

[0452] ПРИМЕР 34: (*S*)-*N*-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



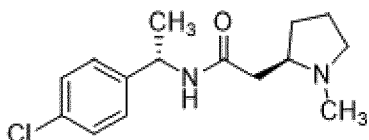
[0453] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 31, используя НАТУ (0,233 г, 0,612 ммоль), Et₃N (0,285 мл, 2,041 ммоль), 2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-амин (0,108 г, 0,612 ммоль) и (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,117 г, 0,510 ммоль) в ДМФА (5,10 мл), и получали в виде белого твердого вещества (64 мг, 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,41-1,56 (м, 1 H), 1,62-1,82 (м, 8 H), 1,85-2,01 (м, 1 H), 2,13-2,27 (м, 2 H), 2,27-2,36 (м, 3 H), 2,38-2,60 (м, 2 H), 2,96-3,09 (м, 1 H), 7,06-7,23 (м, 1 H), 7,37-7,53 (м, 1 H), 7,77-7,93 (м, 1 H), 8,23-8,39 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 302,1.

[0454] ПРИМЕР 35: (*S*)-*N*-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



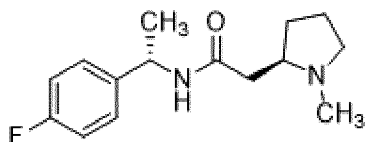
[0455] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 31, используя НАТУ (0,271 г, 0,712 ммоль), Et₃N (0,413 мл, 2,97 ммоль), 2-(4-хлорфенил)пропан-2-амин гидрохлорид (0,108 г, 0,612 ммоль) и (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,147 г, 0,712 ммоль) в ДМФА (5,93 мл), и получали в виде прозрачного полутвердого вещества (63 мг, 36%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,50-1,67 (м, 7 H), 1,71-1,84 (м, 2 H), 1,91-2,07 (м, 1 H), 2,11-2,30 (м, 2 H), 2,33 (с, 3 H), 2,41-2,61 (м, 2 H), 2,98-3,10 (м, 1 H), 7,21-7,31 (м, 2 H), 7,32-7,42 (м, 2 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 295,1.

[0456] ПРИМЕР 36: *N*-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0457] К раствору Et₃N (0,292 мл, 2,09 ммоль), (*S*)-1-(4-хлорфенил)этан-1-амин (0,098 г, 0,628 ммоль) и (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл) добавляли НАТУ (0,239 г, 0,628 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим). Чистые фракции объединяли и переносили в раствор 4 М HCl в диоксане (2,62 мл, 10,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме с получением HCl соли указанного в заголовке соединения, которое переносили в MeOH (5 мл). Далее добавляли формальдегид (0,212 г, 2,62 ммоль) и цианоборгидрид натрия (1 М в ТГФ, 2,62 мл, 2,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, а потом обработали ультразвуком, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (83 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,37-1,46 (м, 3 H), 1,47-1,58 (м, 1 H), 1,65-1,79 (м, 2 H), 1,84-1,99 (м, 1 H), 2,13-2,29 (м, 2 H), 2,29-2,37 (м, 3 H), 2,47-2,58 (м, 2 H), 2,96-3,11 (м, 1 H), 4,91-5,04 (м, 1 H), 7,20-7,40 (м, 4 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 281,0.

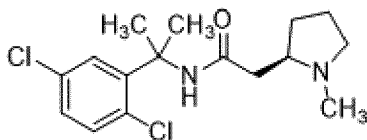
[0458] ПРИМЕР 37: *N*-((*S*)-1-(4-фторфенил)этил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0459] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 36, используя НАТУ (0,239 г, 0,628 ммоль), Et₃N (0,292 мл, 2,09 ммоль), (*S*)-1-(4-фторфенил)этан-1-амин (0,087 г, 0,628 ммоль) и (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл), и получали в виде белого твердого

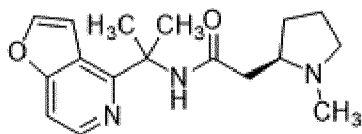
вещества (92 мг, 66%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,38-1,44 (м, 3 H), 1,45-1,57 (м, 1 H), 1,65-1,81 (м, 2 H), 1,84-1,99 (м, 1 H), 2,11-2,29 (м, 2 H), 2,29-2,36 (м, 3 H), 2,46-2,59 (м, 2 H), 2,94-3,08 (м, 1 H), 3,27-3,33 (м, 1 H), 4,92-5,07 (м, 1 H), 6,90-7,09 (м, 2 H), 7,24-7,42 (м, 2 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,1.

[0460] ПРИМЕР 38: (*R*)-*N*-(2-(2,5-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



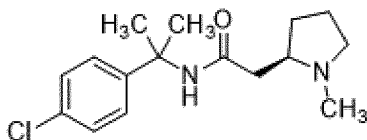
[0461] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 36, используя НАТУ (0,239 г, 0,628 ммоль), Et_3N (0,292 мл, 2,09 ммоль), 2-(2,5-дихлорфенил)пропан-2-амин (0,128 г, 0,628 ммоль) и (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл), и получали в виде белого твердого вещества (93 мг, 54%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,47-1,63 (м, 1 H), 1,73 (м, 8 H), 1,91-2,06 (м, 1 H), 2,12-2,29 (м, 2 H), 2,32 (с, 3 H), 2,49 (с, 2 H), 2,97-3,10 (м, 1 H), 7,12-7,24 (м, 1 H), 7,25-7,36 (м, 1 H), 7,41-7,56 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331,0.

[0462] ПРИМЕР 39: (*R*)-*N*-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0463] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 36, используя НАТУ (0,239 г, 0,628 ммоль), Et_3N (0,292 мл, 2,09 ммоль), 2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-амин (0,111 г, 0,628 ммоль) и (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл), и получали в виде прозрачного твердого вещества (45 мг, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,40-1,60 (м, 1 H), 1,75 (м, 7 H), 1,85-2,01 (м, 1 H), 2,12-2,26 (м, 2 H), 2,31 (с, 3 H), 2,40-2,60 (м, 2 H), 3,04 (ддд, $J=9,7$, 7,2, 2,9 Гц, 1 H), 3,26-3,32 (м, 2 H), 7,04-7,22 (м, 1 H), 7,34-7,53 (м, 1 H), 7,76-7,88 (м, 1 H), 8,24-8,41 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302,1.

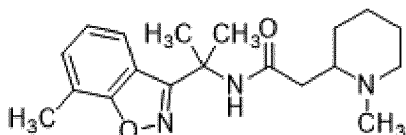
[0464] ПРИМЕР 40: (*R*)-*N*-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0465] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 36, используя НАТУ (0,239 г, 0,628 ммоль), Et_3N (0,365 мл, 2,62 ммоль), 2-(4-хлорфенил)пропан-2-амин гидрохлорид (0,129 г, 0,628 ммоль) и (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,120 г, 0,523 ммоль) в ДМФА (5,23 мл), и получали в виде прозрачного полутвердого вещества (80 мг, 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,50-

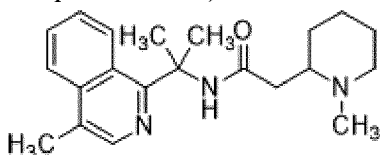
1,66 (м, 7 H), 1,70-1,85 (м, 2 H), 1,92-2,10 (м, 1 H), 2,15-2,31 (м, 2 H), 2,31-2,37 (м, 3 H), 2,43-2,63 (м, 2 H), 3,06 (ддд, $J=9,8, 6,2, 3,9$ Гц, 1 H), 3,31 (дт, $J=3,3, 1,6$ Гц, 2 H), 7,22-7,30 (м, 2 H), 7,32-7,38 (м, 2 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 295,1.

[0466] ПРИМЕР 41: *N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



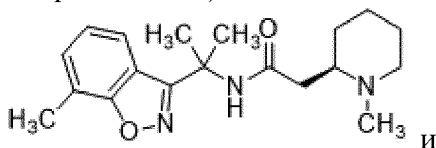
[0467] В сосуд добавляли 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусную кислоту (30,0 мг, 0,191 ммоль), НАТУ (72,6 мг, 0,191 ммоль), 2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-амин (36,3 мг, 0,191 ммоль), Et_3N (26,6 мкл, 0,191 ммоль) и ДМФА (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% воды/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (27 мг, 43%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,18-1,35 (м, 2 H), 1,50-1,70 (м, 4 H), 1,80 (д, $J=1,5$ Гц, 6 H), 2,12-2,25 (м, 5 H), 2,28-2,42 (м, 1 H), 2,52-2,62 (м, 4 H), 2,77-2,86 (м, 1 H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,35 (дт, $J=7,2, 0,9$ Гц, 1 H), 7,66 (д, $J=7,7$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 330,3.

[0468] ПРИМЕР 42: *N*-(2-(4-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

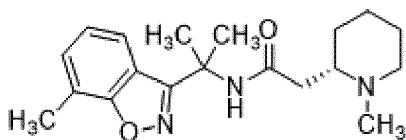


[0469] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 41, используя 2-(4-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амин (30,0 мг, 0,150 ммоль), 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусную кислоту (23,6 мг, 0,150 ммоль), Et_3N (20,9 мкл, 0,150 ммоль) и НАТУ (57,0 мг, 0,150 ммоль) в ДМФА, с получением бесцветного масла (23 мг, 45%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,28-1,35 (м, 1 H), 1,37-1,61 (м, 2 H), 1,68 (уш. д, $J=10,9$ Гц, 2 H), 1,73-1,90 (м, 1 H), 2,04-2,08 (м, 6 H), 2,62-2,71 (м, 3 H), 2,76-2,92 (м, 5 H), 3,10-3,17 (м, 1 H), 3,13-3,20 (м, 1 H), 3,29-3,36 (м, 2 H), 8,02 (т, $J=7,8$ Гц, 1 H), 8,22 (ддд, $J=8,4, 7,2, 1,0$ Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 8,43 (д, $J=8,5$ Гц, 1 H), 9,06 (д, $J=8,8$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 340,4.

[0470] ПРИМЕР 43: (*R*)-*N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

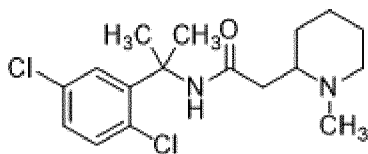


[0471] ПРИМЕР 44: (*S*)-*N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



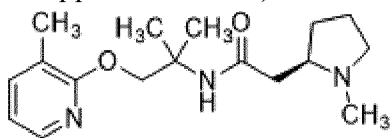
[0472] Указанные в заголовке энантимеры рацемического *N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамида (728 мг, 2,37 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ (Daicel Chiralpak AD, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм). Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (324 мг, 45%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (329 мг, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,23-1,35 (м, 2 H), 1,52-1,69 (м, 4 H), 1,80 (прибл. д, *J*=1,9 Гц, 6 H), 2,17-2,28 (м, 5 H), 2,35-2,45 (м, 1 H), 2,53-2,62 (м, 4 H), 2,80-2,88 (м, 1 H), 7,20-7,25 (м, 1 H), 7,36 (д, *J*=7,0 Гц, 1 H), 7,66 (д, *J*=7,7 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 330,1.

[0473] ПРИМЕР 45: *N*-(2-(2,5-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

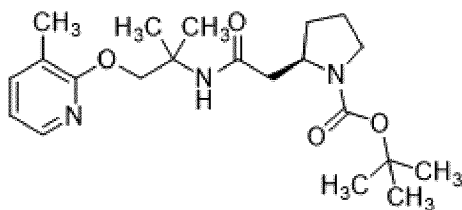


[0474] К раствору Et₃N (0,177 мл, 1,27 ммоль), 2-(2,5-дихлорфенил)пропан-2-амина (0,097 г, 0,477 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (0,050 г, 0,318 ммоль) в ДМФА (3,18 мл) добавляли НАТУ (0,181 г, 0,477 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23 мг, 21%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,22-1,40 (м, 2 H), 1,48-1,77 (м, 10 H), 2,09-2,22 (м, 2 H), 2,22-2,33 (м, 3 H), 2,33-2,47 (м, 1 H), 2,48-2,63 (м, 1 H), 2,76-2,91 (м, 1 H), 3,31-3,38 (м, 4 H), 7,14-7,25 (м, 1 H), 7,25-7,36 (м, 1 H), 7,45-7,60 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 345,0.

[0475] ПРИМЕР 46: (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиперидин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

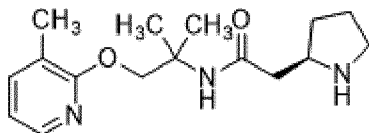


[0476] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-(*R*)-2-(2-((2-метил-1-((3-метилпиперидин-2-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



[0477] В 20 мл сосуд добавляли 2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (чистота 78%, 0,080 г, 0,346 ммоль), (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,079 г, 0,346 ммоль), НАТУ (0,132 г, 0,346 ммоль), DIPEA (0,181 мл, 1,039 ммоль) и ДМФА (3 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пленки (136 мг, предполагали количественным).

[0478] СТАДИЯ В: (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид

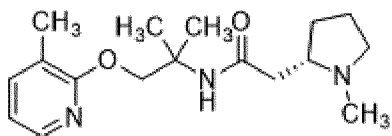


[0479] В колбу на 125 мл добавляли *трет*-бутил-(*R*)-2-(2-((2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (0,136 г, 0,346 ммоль) в диоксане (3 мл) и 4 М HCl в диоксане (0,346 мл, 1,38 ммоль). Полученный коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали досуха с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пленки (113 мг, предполагали количественным).

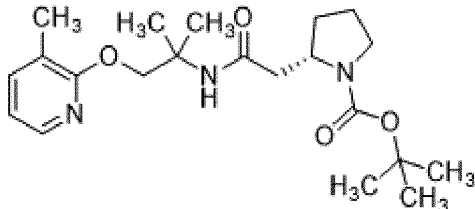
[0480] СТАДИЯ С: (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

[0481] В колбу на 125 мл добавляли HCl соль (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (113 мг, 0,346 ммоль) и водный формальдегид (37% масс., 0,053 мл, 0,685 ммоль) в метаноле (3 мл) с последующим добавлением цианоборгидрида натрия (43,1 мг, 0,685 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (51,1 мг, 35% за три стадии). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,45 (д, *J*=2,7 Гц, 6 H), 1,67-1,77 (м, 1 H), 1,82-1,94 (м, 1 H), 1,98-2,08 (м, 1 H), 2,21 (с, 4 H), 2,70 (уш. д, *J*=5,4 Гц, 2 H), 2,83-2,93 (м, 3 H), 3,03-3,14 (м, 1 H), 3,51-3,69 (м, 2 H), 4,30-4,39 (м, 1 H), 4,45-4,56 (м, 1 H), 6,79-6,89 (м, 1 H), 7,42-7,55 (м, 1 H), 7,82-7,95 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 306,4.

[0482] ПРИМЕР 47: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

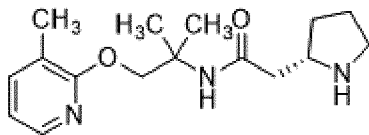


[0483] СТАДИЯ А: *tert*-бутил-(*S*)-2-(2-((2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



[0484] В сосуд добавляли 2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (чистота 78%, 0,070 г, 0,303 ммоль), (*S*)-2-(1-(*tert*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,069 г, 0,303 ммоль), НАТУ (0,115 г, 0,303 ммоль), DIPEA (0,158 мл, 1,039 ммоль) и ДМФА (3 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пленки (119 мг, предполагали количественным).

[0485] СТАДИЯ В: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



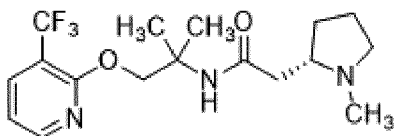
[0486] В колбу на 125 мл добавляли *tert*-бутил-(*S*)-2-(2-((2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (0,119 г, 0,303 ммоль) в диоксане (3 мл) и 4 М HCl в диоксане (0,346 мл, 1,38 ммоль). Полученный коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли еще HCl (4 М в диоксане, 0,346 мл, 1,38 ммоль), и смесь снова перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой пленки (99 мг, предполагали количественным).

[0487] СТАДИЯ С: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

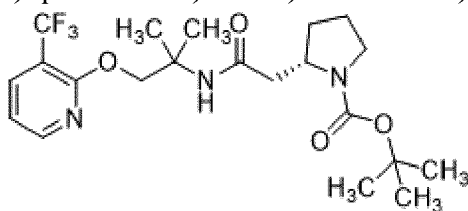
[0488] В колбу на 125 мл добавляли HCl соль (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (99 мг, 0,303 ммоль) и водный формальдегид (37% масс., 0,053 мл, 0,685 ммоль) в метаноле (3 мл) с последующим добавлением цианоборгидрида натрия (43,1 мг, 0,685 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в

воде (кислотный режим) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (56,2 мг, 44% за три стадии). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,44-1,48 (м, 6 H), 1,67-1,79 (м, 1 H), 1,85-1,97 (м, 1 H), 1,98-2,09 (м, 1 H), 2,21 (с, 3 H), 2,24-2,33 (м, 1 H), 2,71 (с, 2 H), 2,86-2,93 (м, 3 H), 3,04-3,13 (м, 1 H), 3,53-3,70 (м, 2 H), 4,32-4,41 (м, 1 H), 4,47-4,56 (м, 1 H), 6,81-6,89 (м, 1 H), 7,47-7,54 (м, 1 H), 7,83-7,95 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,4.

[0489] ПРИМЕР 48: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

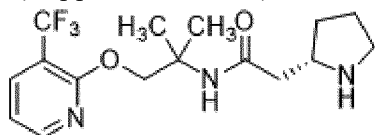


[0490] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-(*S*)-2-(2-((2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



[0491] К раствору (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты HCl (50,0 мг, 0,218 ммоль) и НАТУ (71,5 мг, 0,188 ммоль) в ДМФА (0,9 мл) добавляли DIPEA (0,115 мл, 0,659 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5-10 минут. Далее добавляли 2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (52,9 мг, 0,226 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Остаток переносили в метанол и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (96 мг, 91%).

[0492] СТАДИЯ В: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид

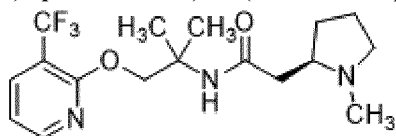


[0493] К раствору ТФУ соли *трет*-бутил-(*S*)-2-(2-((2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (96 мг, 0,172 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляли ТФУ (2,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли под вакуумом с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки (79 мг, 100%).

[0494] СТАДИЯ С: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

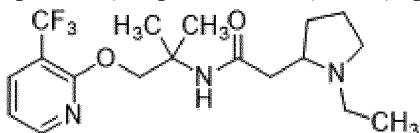
[0495] Смесь ТФУ соли (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (79 мг, 0,172 ммоль), параформальдегида (12,7 мг, 0,422 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (179 мг, 0,845 ммоль) и DIPEA (148 мкл, 0,845 ммоль) в ДХМ (2,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Далее добавляли EtOAc (10 мл) и насыщенный водный NaHCO₃ (10 мл), и реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 1 часа. Органический слой промывали соевым раствором (2×3 мл) и концентрировали под вакуумом. Концентрат переносили в метанол и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим) с получением бесцветного масла, которое растворяли в MeOH и фильтровали через смолу Agilent Stratospheres SPE (PL-HCO₃ MP) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (23 мг, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,46 (д, *J*=2,4 Гц, 6 H), 1,73-1,85 (м, 1 H), 1,89-2,02 (м, 1 H), 2,04-2,17 (м, 1 H), 2,31 (дтд, *J*=13,5, 8,2, 5,5 Гц, 1 H), 2,72 (дд, *J*=5,3, 1,2 Гц, 2 H), 2,93 (с, 3 H), 3,13 (дт, *J*=11,5, 8,3 Гц, 1 H), 3,53-3,63 (м, 1 H), 3,65-3,75 (м, 1 H), 4,52-4,71 (м, 2 H), 7,08-7,15 (м, 1 H), 7,97-8,06 (м, 1 H), 8,32-8,40 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 360,1.

[0496] ПРИМЕР 49: (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



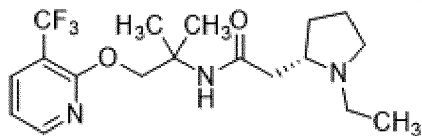
[0497] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 48, используя (*R*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (50,0 мг, 0,218 ммоль) и 2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (52,9 мг, 0,226 ммоль) на СТАДИИ А, ТФУ соль *трет*-бутил-(*R*)-2-(2-((2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (95 мг, 0,170 ммоль) на СТАДИИ В, и ТФУ соль (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (97 мг, 0,211 ммоль) и формальдегид (12,68 мг, 0,422 ммоль) в СТАДИИ С. Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (19 мг, 25%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,46 (д, *J*=2,6 Гц, 6 H), 1,72-1,85 (м, 1 H), 1,89-2,01 (м, 1 H), 2,04-2,17 (м, 1 H), 2,25-2,38 (м, 1 H), 2,71 (д, *J*=5,0 Гц, 2 H), 2,93 (с, 3 H), 3,08-3,19 (м, 1 H), 3,54-3,75 (м, 2 H), 4,52-4,72 (м, 2 H), 7,07-7,15 (м, 1 H), 7,99-8,09 (м, 1 H), 8,31-8,40 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 360,1.

[0498] ПРИМЕР 50: 2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид



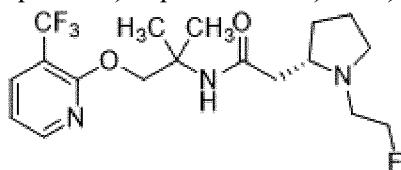
[0499] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 48 (СТАДИЯ А), используя гидрохлорид 2-(1-этилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (15 мг, 0,077 ммоль) и 2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (20 мг, 0,085 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (23 мг, 61%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,34 (т, $J=7,3$ Гц, 3 H), 1,46 (д, $J=1,1$ Гц, 6 H), 1,72-1,85 (м, 1 H), 1,93-2,16 (м, 2 H), 2,23-2,37 (м, 1 H), 2,70 (д, $J=5,4$ Гц, 2 H), 3,04-3,22 (м, 2 H), 3,41-3,56 (м, 1 H), 3,62-3,74 (м, 2 H), 4,53-4,68 (м, 2 H), 7,06-7,16 (м, 1 H), 7,95-8,05 (м, 1 H), 8,32-8,40 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,20.

[0500] ПРИМЕР 51: (*S*)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид



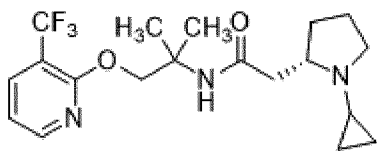
[0501] Смесь ТФУ соли (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (40 мг, 0,087 ммоль), иодэтана (16,3 мг, 0,104 ммоль) и карбоната калия (60 мг, 0,435 ммоль) в ДМСО (0,87 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-70% вода/ ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (3,3 мг, 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,11 (т, $J=7,2$ Гц, 3 H), 1,44 (д, $J=2,0$ Гц, 6 H), 1,51-1,61 (м, 1 H), 1,71-1,82 (м, 2 H), 1,86-2,00 (м, 1 H), 2,15-2,26 (м, 3 H), 2,40 (дд, $J=14,3, 4,3$ Гц, 1 H), 2,68 (кд, $J=7,9, 4,3$ Гц, 1 H), 2,90 (дк, $J=12,1, 7,4$ Гц, 1 H), 3,11-3,20 (м, 1 H), 4,50-4,65 (м, 2 H), 7,06-7,14 (м, 1 H), 7,97-8,04 (м, 1 H), 8,30-8,39 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374,1.

[0502] ПРИМЕР 52: (*S*)-2-(1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид



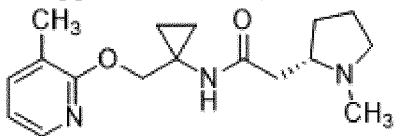
[0503] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 51, используя ТФУ соль (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (40 мг, 0,087 ммоль), 1-бром-2-фторэтан (13,3 мг, 0,104 ммоль) и карбонат калия (48 мг, 0,348 ммоль) в ДМСО (0,87 мл), и получали в виде бесцветного масла (4,5 мг, 13,2%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,43 (с, 6 H), 1,52-1,64 (м, 1 H), 1,71-1,86 (м, 2 H), 1,89-2,01 (м, 1 H), 2,20-2,41 (м, 3 H), 2,42-2,59 (м, 1 H), 2,76 (кд, $J=7,6, 4,3$ Гц, 1 H), 3,05-3,18 (м, 1 H), 3,20-3,27 (м, 1 H), 4,40-4,53 (м, 1 H), 4,56-4,68 (м, 3 H), 7,05-7,14 (м, 1 H), 7,96-8,04 (м, 1 H), 8,29-8,38 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392,1.

[0504] ПРИМЕР 53: (*S*)-2-(1-циклопропилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид

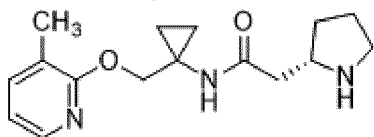


[0505] Смесь ТФУ соль (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (40 мг, 0,084 ммоль), (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (18,2 мг, 0,104 ммоль), триацетоксигидробората натрия (74 мг, 0,348 ммоль) и DIPEA (0,061 мл, 0,348 ммоль, 4,0 экв.) в ДХМ (0,87 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO₃, а затем экстрагировали EtOAc (3×4,0 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (3,0 мг, 6,9%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,83-1,07 (м, 4 H), 1,23-1,39 (м, 1 H), 1,44 (с, 6 H), 1,71-1,85 (м, 1 H), 1,89-2,02 (м, 1 H), 2,03-2,16 (м, 1 H), 2,22-2,38 (м, 1 H), 2,64-2,86 (м, 3 H), 3,69 (ддд, *J*=12,0, 7,9, 4,6 Гц, 1 H), 3,81-3,92 (м, 1 H), 4,59 (с, 2 H), 7,06-7,14 (м, 1 H), 7,96-8,02 (м, 1 H), 8,30-8,36 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 386,10.

[0506] ПРИМЕР 54: (*S*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0507] СТАДИЯ А: (*S*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид



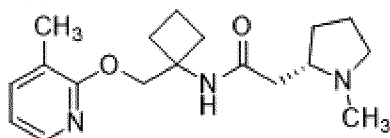
[0508] Указанное в заголовке соединение получали, как на СТАДИИ А и СТАДИИ В ПРИМЕРА 48, исходя из (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (30 мг, 0,131 ммоль) и 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропан-1-амина (28 мг, 0,157 ммоль). Полученное промежуточное соединение ТФУ соли *трет*-бутил-(*S*)-2-(2-(((1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,099 ммоль) обрабатывали ТФУ (1 мл) и концентрировали. Бесцветный остаток растворяли в MeOH и фильтровали через смолу Agilent Stratospheres SPE (PL-HCO₃ MP) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (33 мг).

[0509] СТАДИЯ В: (*S*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

[0510] Смесь (*S*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (16 мг, 0,055 ммоль), параформальдегида (3,3 мг, 0,11 ммоль)

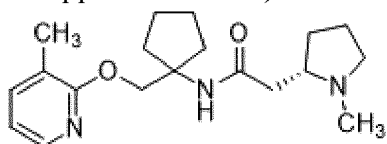
и триацетоксиборгидрида натрия (46,9 мг, 0,221 ммоль) в ДХМ (553 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% АСН в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде белого масла (4,2 мг, 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,84-0,92 (м, 2 Н), 0,97-1,04 (м, 2 Н), 1,71-1,87 (м, 1 Н), 1,96-2,17 (м, 2 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,27-2,40 (м, 1 Н), 2,69 (д, $J=5,6$ Гц, 2 Н), 2,95 (уш. с, 3 Н), 3,11-3,23 (м, 1 Н), 3,60-3,77 (м, 2 Н), 4,34-4,54 (м, 2 Н), 6,85 (дд, $J=7,1, 5,1$ Гц, 1 Н), 7,44-7,54 (м, 1 Н), 7,86-7,96 (м, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,2.

[0511] ПРИМЕР 55: (*S*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклобутил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



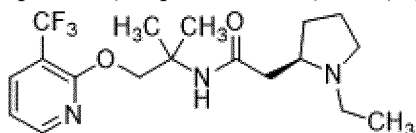
[0512] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 54, используя 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклобутан-1-амин (30 мг, 0,157 ммоль) и (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,131 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (16 мг, 28% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,69-1,84 (м, 1 Н), 1,94-2,17 (м, 4 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,27-2,42 (м, 5 Н), 2,71 (дд, $J=5,3, 2,7$ Гц, 2 Н), 2,94 (с, 3 Н), 3,09-3,20 (м, 1 Н), 3,54-3,64 (м, 1 Н), 3,66-3,76 (м, 1 Н), 4,52-4,66 (м, 2 Н), 6,88 (дд, $J=7,0, 5,1$ Гц, 1 Н), 7,48-7,55 (м, 1 Н), 7,94 (ддт, $J=5,1, 1,2, 0,6$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,1.

[0513] ПРИМЕР 56: (*S*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопентил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



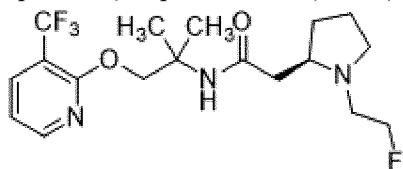
[0514] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 54, используя 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопентан-1-амин (32 мг, 0,157 ммоль) и (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,131 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (14 мг, 24% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,65-1,85 (м, 5 Н), 1,87-2,00 (м, 3 Н), 2,03-2,16 (м, 3 Н), 2,23 (с, 3 Н), 2,24-2,34 (м, 1 Н), 2,65-2,78 (м, 2 Н), 2,92 (с, 3 Н), 3,07-3,16 (м, 1 Н), 3,52-3,62 (м, 1 Н), 3,64-3,73 (м, 1 Н), 4,41-4,65 (м, 2 Н), 6,87 (дд, $J=7,2, 5,1$ Гц, 1 Н), 7,49-7,54 (м, 1 Н), 7,87-7,95 (м, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,1.

[0515] ПРИМЕР 57: (*R*)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид



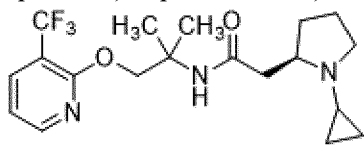
[0516] Смесь ТФУ соли (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (40,0 мг, 0,087 ммоль), иодэтана (16,3 мг, 0,104 ммоль) и карбоната калия (60 мг, 0,435 ммоль) в ДМФА (0,87 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Реакционную смесь переносили в метанол и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (13 мг, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,25 (т, *J*=7,3 Гц, 3 H), 1,38 (с, 6 H), 1,64-1,75 (м, 1 H), 1,85-2,04 (м, 2 H), 2,21 (дтд, *J*=13,4, 7,9, 6,0 Гц, 1 H), 2,55-2,69 (м, 2 H), 2,94-3,13 (м, 2 H), 3,38 (дк, *J*=12,8, 7,3 Гц, 1 H), 3,55-3,67 (м, 2 H), 4,46-4,59 (м, 2 H), 6,98-7,07 (м, 1 H), 7,89-7,94 (м, 1 H), 7,98 (уш. с, 1 H), 8,25-8,30 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 374,10.

[0517] ПРИМЕР 58: (*R*)-2-(1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид



[0518] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 57, используя ТФУ соль (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (40,0 мг, 0,087 ммоль), 1-бром-2-фторэтан (13,3 мг, 0,104 ммоль) и карбонат калия (48 мг, 0,348 ммоль) в ДМФА (0,87 мл), и получали в виде бесцветного масла (6 мг, 14%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,46 (д, *J*=0,9 Гц, 6 H), 1,74-1,85 (м, 1 H), 1,93-2,18 (м, 2 H), 2,25-2,41 (м, 1 H), 2,75 (д, *J*=5,4 Гц, 2 H), 3,20-3,30 (м, 1 H), 3,38-3,54 (м, 1 H), 3,70-3,90 (м, 3 H), 4,53-4,59 (м, 1 H), 4,62-4,68 (м, 1 H), 4,71-4,77 (м, 1 H), 4,87 (т, *J*=4,5 Гц, 1 H), 7,07-7,16 (м, 1 H), 7,99-8,05 (м, 1 H), 8,10 (уш. с, 1 H), 8,33-8,39 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 392,1.

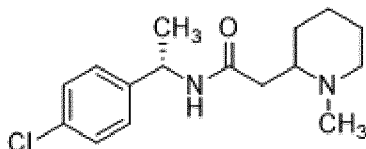
[0519] ПРИМЕР 59: (*R*)-2-(1-циклопропилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид



[0520] Смесь ТФУ соли (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (40,0 мг, 0,087 ммоль), (1-этоксициклопропокси)триметилсилана (18,2 мг, 0,104 ммоль), триацетоксигидробората натрия (74 мг, 0,348 ммоль) и DIPEA (0,061 мл, 0,348 ммоль) в ДХМ (0,87 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×4,0 мл). Органическую фазу концентрировали очищали препаративной ВЭЖХ на колонке(Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-70% вода/ACN в воде (основной режим), с получением

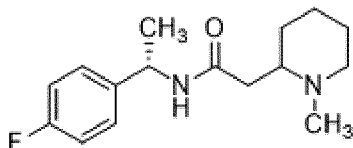
указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (3,6 мг, 11%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,37-0,86 (м, 4 Н), 1,44 (с, 6 Н), 1,54-1,68 (м, 1 Н), 1,71-1,92 (м, 2 Н), 1,96-2,18 (м, 1 Н), 2,29-2,53 (м, 1 Н), 2,58-2,80 (м, 2 Н), 2,97-3,29 (м, 2 Н), 4,59 (с, 2 Н), 7,03-7,16 (м, 1 Н), 8,01 (дт, $J=7,5$, 1,2 Гц, 1 Н), 8,36 (дт, $J=5,0$, 1,2 Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,1.

[0521] ПРИМЕР 60: *N*-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



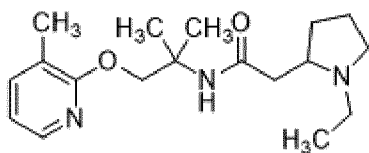
[0522] К раствору Et_3N (0,177 мл, 1,27 ммоль), (*S*)-1-(4-хлорфенил)этан-1-амина (0,074 г, 0,477 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (0,050 г, 0,318 ммоль) в ДМФА (3,18 мл) добавляли НАТУ (0,181 г, 0,477 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH , фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,19-1,42 (м, 2 Н), 1,42-1,49 (м, 3 Н), 1,49-1,75 (м, 4 Н), 1,75-1,86 (м, 2 Н), 2,12 (тдд, $J=11,8$, 11,8, 7,7, 2,8 Гц, 1 Н), 2,17-2,26 (м, 2 Н), 2,28 (с, 2 Н), 2,33 (с, 2 Н), 2,59-2,80 (м, 1 Н), 2,88-3,02 (м, 1 Н), 5,03-5,20 (м, 1 Н), 7,15-7,38 (м, 4 Н), 8,80-9,40 (м, 1 Н).

[0523] ПРИМЕР 61: *N*-((*S*)-1-(4-фторфенил)этил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



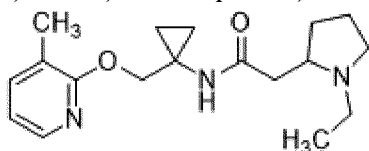
[0524] К раствору Et_3N (0,177 мл, 1,27 ммоль), (*S*)-1-(4-фторфенил)этан-1-амина (0,066 г, 0,477 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (0,050 г, 0,318 ммоль) в ДМФА (3,18 мл) добавляли НАТУ (0,181 г, 0,477 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH , фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 66%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,18-1,43 (м, 2 Н), 1,43-1,50 (м, 3 Н), 1,50-1,74 (м, 4 Н), 1,74-1,84 (м, 2 Н), 2,06-2,17 (м, 1 Н), 2,17-2,26 (м, 2 Н), 2,26-2,30 (м, 2 Н), 2,31-2,37 (м, 1 Н), 2,60-2,79 (м, 1 Н), 2,82-3,04 (м, 1 Н), 5,13 (квин., $J=7,2$ Гц, 1 Н), 6,91-7,14 (м, 2 Н), 7,16-7,34 (м, 2 Н), 8,80-9,20 (м, 1 Н).

[0525] ПРИМЕР 62: 2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид



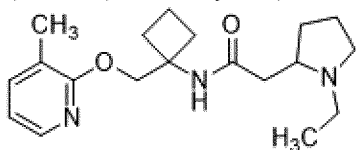
[0526] В сосуд добавляли 2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (0,030 г, 0,166 ммоль), 2-(1-этилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты HCl (0,032 г, 0,166 ммоль), NATU (0,063 г, 0,166 ммоль) и DIPEA (0,087 мл, 0,499 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветной пленки (37,2 мг, 52%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,31 (с, 3 H), 1,46 (с, 6 H), 1,66-1,80 (м, 1 H), 1,91-2,12 (м, 2 H), 2,22 (с, 4 H), 2,62-2,77 (м, 2 H), 2,99-3,16 (м, 2 H), 3,38-3,49 (м, 1 H), 3,60-3,70 (м, 2 H), 4,35-4,53 (м, 2 H), 6,81-6,88 (м, 1 H), 7,46-7,53 (м, 1 H), 7,86-7,95 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 320,3.

[0527] ПРИМЕР 63: 2-(1-этилпирролидин-2-ил)-N-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)ацетамид



[0528] К раствору 2-(1-этилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (15 мг, 0,095 ммоль) и NATU (36,3 мг, 0,095 ммоль) в ДМФА (636 мкл) добавляли DIPEA (66,7 мкл, 0,382 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем добавляли 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропан-1-амин (20,4 мг, 0,114 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (20 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,82-0,90 (м, 2 H), 0,95-1,03 (м, 2 H), 1,34 (т, J=7,3 Гц, 3 H), 1,67-1,82 (м, 1 H), 1,93-2,14 (м, 2 H), 2,22 (с, 3 H), 2,24-2,35 (м, 1 H), 2,58-2,72 (м, 2 H), 3,01-3,22 (м, 2 H), 3,43-3,57 (м, 1 H), 3,62-3,76 (м, 2 H), 4,33-4,50 (м, 2H), 6,84 (дд, J=7,2, 5,0 Гц, 1 H), 7,45-7,51 (м, 1 H), 7,82-7,92 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 318,0.

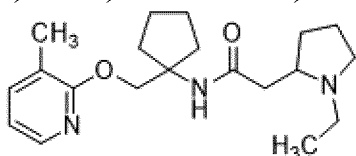
[0529] ПРИМЕР 64: 2-(1-этилпирролидин-2-ил)-N-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклобутил)ацетамид



[0530] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 63, используя 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклобутан-1-амин (22 мг, 0,114 ммоль) и

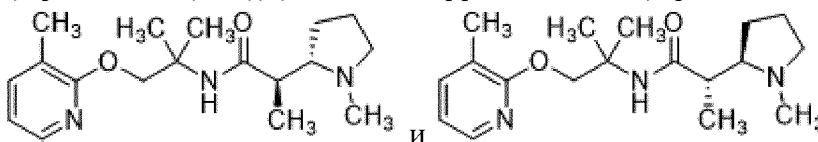
2-(1-этилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (15 мг, 0,095 ммоль), и получали в виде бесцветного масла (25 мг, 59%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,32 (т, $J=7,2$ Гц, 3 H), 1,68-1,81 (м, 1 H), 1,90-2,10 (м, 4 H), 2,21 (с, 3 H), 2,27 (уш. дд, $J=13,3$, 5,6 Гц, 1 H), 2,34 (т, $J=7,9$ Гц, 4 H), 2,68 (д, $J=5,6$ Гц, 2 H), 3,01-3,20 (м, 2 H), 3,42-3,53 (м, 1 H), 3,61-3,73 (м, 2 H), 4,49-4,64 (м, 2 H), 6,86 (дд, $J=7,0$, 5,1 Гц, 1 H), 7,50 (дд, $J=7,1$, 0,9 Гц, 1 H), 7,87-7,96 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,1.

[0531] ПРИМЕР 65: 2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопентил)ацетамид

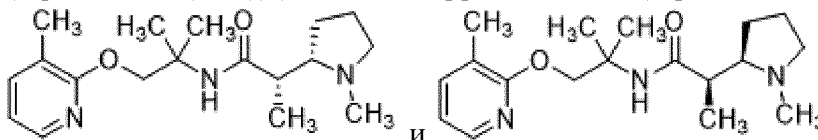


[0532] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 63, используя 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопентан-1-амин (23,6 мг, 0,114 ммоль) и 2-(1-этилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (15 мг, 0,095 ммоль), и получали в виде бесцветного масла (18 мг, 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,31 (т, $J=7,3$ Гц, 3 H), 1,62-1,82 (м, 5 H), 1,89-2,14 (м, 6 H), 2,21 (с, 3 H), 2,23-2,30 (м, 1 H), 2,68 (д, $J=5,5$ Гц, 2 H), 2,99-3,17 (м, 2 H), 3,38-3,54 (м, 2 H), 3,60-3,71 (м, 2 H), 4,37-4,64 (м, 2 H), 6,85 (дд, $J=7,2$, 5,1 Гц, 1 H), 7,43-7,53 (м, 1 H), 7,85-7,97 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,1.

[0533] ПРИМЕР 66: (*R*)-*N*-(2-метил-1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид и (*S*)-*N*-(2-метил-1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид



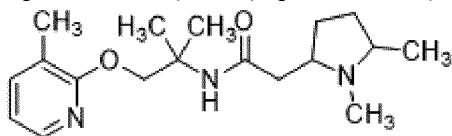
[0534] ПРИМЕР 67: (*S*)-*N*-(2-метил-1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид и (*R*)-*N*-(2-метил-1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид



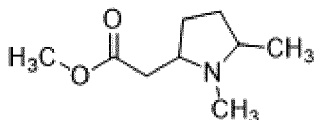
[0535] В сосуд добавляли 2-метил-1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (0,050 г, 0,277 ммоль), 2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропановую кислоту (0,141 г, 0,277 ммоль), НАТУ (0,105 г, 0,277 ммоль) и DIPEA (0,145 мл, 0,832 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ солей указанных в заголовке соединений. Элюированному ранее соединению произвольно присваивали структуры смеси (*S*, *R*)- и (*R*, *S*)-энантиомеров и получали в виде бесцветной

пленки (1,8 мг, 1,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,28-1,35 (м, 3 H), 1,46 (с, 6 H), 1,68-1,88 (м, 2 H), 1,94-2,04 (м, 1 H), 2,22 (с, 3 H), 2,24-2,36 (м, 1 H), 2,67-2,78 (м, 1 H), 2,91 (с, 3 H), 3,06-3,17 (м, 1 H), 3,49-3,59 (м, 2 H), 4,33-4,44 (м, 1 H), 4,52-4,58 (м, 1 H), 6,86 (дд, $J=7,1, 5,1$ Гц, 1 H), 7,40-7,55 (м, 1 H), 7,78-7,96 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320,3. Элюированному позже соединению произвольно присваивали структуры смеси (*S, S*)- и (*R, R*)-энантиомеров и получали в виде бесцветной пленки (12,9 мг, 11%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,28 (дд, $J=12,0, 7,2$ Гц, 3 H), 1,43-1,50 (м, 6 H), 1,71-2,08 (м, 3 H), 2,22 (с, 4 H), 2,90 (д, $J=9,5$ Гц, 4 H), 3,07-3,16 (м, 1 H), 3,40-3,66 (м, 2 H), 4,40 (с, 1 H), 4,47-4,61 (м, 1 H), 6,81-6,90 (м, 1 H), 7,47-7,55 (м, 1 H), 7,82-7,95 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320,3.

[0536] ПРИМЕР 68: 2-(1,5-диметилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид

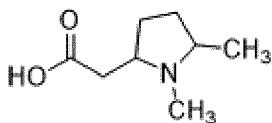


[0537] СТАДИЯ А: метил-2-(1,5-диметилпирролидин-2-ил)ацетат



[0538] В 100 мл круглодонную колбу добавляли метил-2-(5-метилпирролидин-2-ил)ацетат HCl (0,250 г, 1,03 ммоль) и водный формальдегид (37% масс., 0,160 мл, 2,06 ммоль) в MeOH (6 мл) с последующим добавлением цианоборгидрида натрия (0,130 г, 2,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,177 г, предполагали количественным), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 172,2.

[0539] СТАДИЯ В: 2-(1,5-диметилпирролидин-2-ил)уксусная кислота



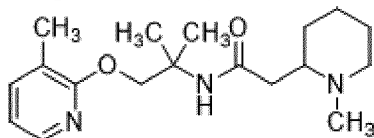
[0540] В 100 мл круглодонную колбу добавляли метил-2-(1,5-диметилпирролидин-2-ил)ацетат (0,177 г, 1,03 ммоль) и гидроксид лития (2 М, 2,07 мл, 4,13 ммоль). Полученный коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (0,488 г, чистота 33%). ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 158,2.

[0541] СТАДИЯ С: 2-(1,5-диметилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид

[0542] В сосуд добавляли 2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (0,100 г, 0,555 ммоль), 2-(1,5-диметилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (33%, 0,264 г,

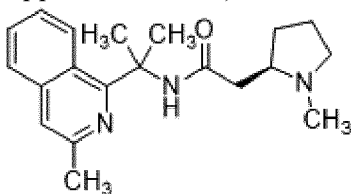
0,183 ммоль), НАТУ (0,211 г, 0,555 ммоль) и DIPEA (0,290 мл, 1,66 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (9,3 мг, 11%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,28-1,43 (м, 4 H), 1,46 (д, *J*=2,0 Гц, 6 H), 1,64-1,88 (м, 2 H), 2,10 (с, 1 H), 2,22 (с, 4 H), 2,63-2,74 (м, 2 H), 2,79 (с, 3 H), 3,65-3,93 (м, 1 H), 4,33-4,56 (м, 2 H), 6,82-6,90 (м, 1 H), 7,46-7,53 (м, 1 H), 7,85-7,96 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 320,5.

[0543] ПРИМЕР 69: *N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

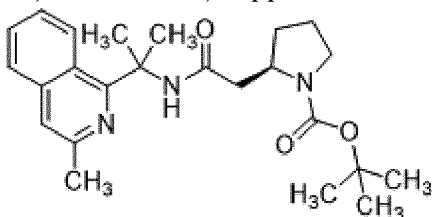


[0544] В сосуд добавляли 2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (68,0 мг, 0,377 ммоль), 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусную кислоту (59,3 мг, 0,377 ммоль), НАТУ (143 мг, 0,377 ммоль) и DIPEA (0,197 мл, 1,13 ммоль) в ДМФА (2 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (31,2 мг, 19%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,46 (д, *J*=2,9 Гц, 6 H), 1,51-1,64 (м, 2 H), 1,66-1,77 (м, 2 H), 1,82-1,92 (м, 2 H), 2,22 (с, 3 H), 2,54-2,65 (м, 1 H), 2,73-2,80 (м, 1 H), 2,85 (с, 3 H), 2,88-3,04 (м, 1 H), 3,22-3,28 (м, 1 H), 3,38-3,49 (м, 1 H), 4,39 (с, 1 H), 4,55 (с, 1 H), 6,80-6,95 (м, 1 H), 7,47-7,56 (м, 1 H), 7,86-7,95 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 320,3.

[0545] ПРИМЕР 70: (*R*)-*N*-(2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



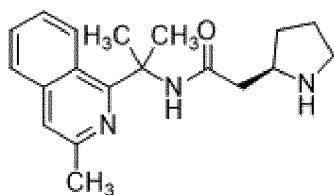
[0546] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-(*R*)-2-(2-((2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



[0547] Смесь 2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амина (0,300 г, 1,50 ммоль) и (*R*)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусной кислоты (0,344 г, 1,50 ммоль) в

DMA (7,50 мл) обрабатывали DIPEA (1,05 мл, 6,00 ммоль) и HATU (0,856 г, 2,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl и дважды экстрагировали EtOAc. Органические фазы промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 10%-70% EtOAc в смеси гептанов. Фракции упаривали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 97%). ИЭР-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 412.

[0548] СТАДИЯ В: (*R*)-*N*-(2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид

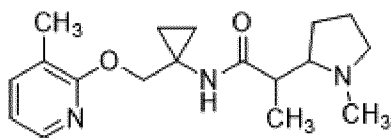


[0549] В круглодонную колбу добавляли 4 М HCl в диоксане (3,64 мл, 14,6 ммоль) и раствор *трет*-бутил-(*R*)-2-(2-((2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (0,600 г, 1,46 ммоль) в диоксане (3,6 мл). Реакционную смесь концентрировали, и полученное твердое вещество промывали MeOH с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (0,452 г), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,3.

[0550] СТАДИЯ С: (*R*)-*N*-(2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

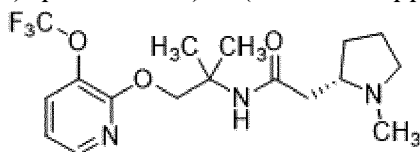
[0551] К раствору (*R*)-*N*-(2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (0,452 г, 1,45 ммоль) и водного формальдегида (37% масс., 0,108 мл, 1,45 ммоль) в MeOH добавляли уксусную кислоту (0,33 мл, 5,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,923 г, 4,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток суспендировали в MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (32 мг, 6,8% за 2 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,38-1,57 (м, 1 H), 1,65-1,90 (м, 9 H), 2,12-2,24 (м, 2 H), 2,29 (с, 3 H), 2,39-2,54 (м, 2 H), 2,63 (с, 3 H), 3,00-3,07 (м, 1 H), 7,42-7,50 (м, 2 H), 7,60 (т, $J=7,5$ Гц, 1 H), 7,78 (д, $J=8,2$ Гц, 1 H), 8,58 (д, $J=8,6$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,3.

[0552] ПРИМЕР 71: *N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид



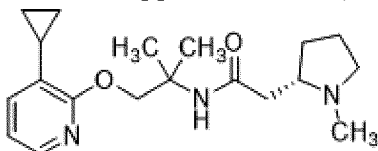
[0553] К раствору 2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропановой кислоты (44,1 мг, 0,084 ммоль) и НАТУ (35,2 мг, 0,093 ммоль) в ДМФА (0,84 мл) добавляли DIPEA (44,1 мкл, 0,252 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем добавляли 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропан-1-амин (15 мг, 0,084 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% АСН в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (4 мг, 11%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,83-0,94 (м, 2 Н), 0,96-1,07 (м, 2 Н), 1,28 (дд, *J*=14,2, 7,2 Гц, 3 Н), 1,70-1,86 (м, 1 Н), 1,89-2,00 (м, 1 Н), 2,02-2,15 (м, 1 Н), 2,24 (с, 3 Н), 2,27-2,41 (м, 1 Н), 2,63-2,91 (м, 1 Н), 2,95 (д, *J*=5,9 Гц, 3 Н), 3,10-3,23 (м, 1 Н), 3,44 -3,72 (м, 2 Н), 4,33-4,55 (м, 2 Н), 6,86 (дд, *J*=7,1, 5,1 Гц, 1 Н), 7,46-7,54 (м, 1 Н), 7,91 (дд, *J*=5,1, 1,2 Гц, 1 Н); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 318,1.

[0554] ПРИМЕР 72: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0555] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 71, используя 2-метил-1-((3-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (52 мг, 0,210 ммоль) и (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (25 мг, 0,175 ммоль), и получали в виде белого твердого вещества (36 мг, 42%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,46 (д, *J*=2,6 Гц, 6 Н), 1,76-1,87 (м, 1 Н), 1,89-2,00 (м, 1 Н), 2,03-2,20 (м, 1 Н), 2,32 (дтд, *J*=13,4, 8,2, 5,5 Гц, 1 Н), 2,69-2,76 (м, 2 Н), 2,94 (с, 3 Н), 3,07-3,19 (м, 1 Н), 3,60 (тт, *J*=8,5, 5,2 Гц, 1 Н), 3,65-3,77 (м, 1 Н), 4,42-4,68 (м, 2 Н), 7,05 (дд, *J*=7,8, 5,0 Гц, 1 Н), 7,66-7,75 (м, 1 Н), 8,12 (дд, *J*=5,0, 1,6 Гц, 1 Н); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 376,2.

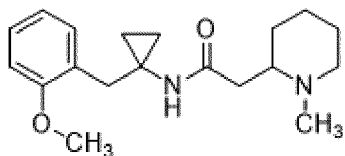
[0556] ПРИМЕР 73: (*S*)-*N*-(1-((3-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0557] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 71, используя 1-((3-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-амин (40 мг, 0,192 ммоль) и (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (25 мг, 0,175 ммоль), и получали в виде бесцветного масла (24 мг, 31%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,65-

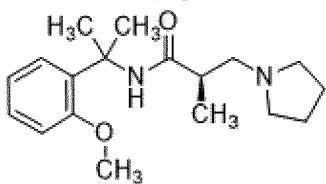
0,76 (м, 2 Н), 0,93-1,02 (м, 2 Н), 1,50 (д, $J=2,3$ Гц, 6 Н), 1,71-1,83 (м, 1 Н), 1,92 (ддд, $J=13,5, 8,5, 5,2$ Гц, 1 Н), 2,03-2,15 (м, 2 Н), 2,25-2,36 (м, 1 Н), 2,72 (дд, $J=8,7, 5,2$ Гц, 2 Н), 2,93 (с, 3 Н), 3,06-3,19 (м, 1 Н), 3,55-3,74 (м, 2 Н), 4,37-4,63 (м, 2 Н), 6,87 (дд, $J=7,4, 5,0$ Гц, 1 Н), 7,25-7,32 (м, 1 Н), 7,89 (дд, $J=5,0, 1,8$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 332,3.

[0558] ПРИМЕР 74: *N*-(1-(2-метоксибензил)циклопропил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид



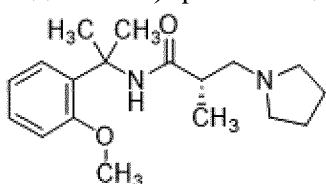
[0559] К смеси 1-(2-метоксибензил)циклопропан-1-амин гидрохлорида (42,7 мг, 0,200 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (31,4 мг, 0,200 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли DIPEA (105 мкл, 0,600 ммоль) и HATU (114 мг, 0,300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 20-80% вода/ACN в воде (основной режим). Содержащие продукт фракции выпаривали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (11,0 мг, 17%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,63-0,74 (м, 2 Н), 0,76-0,90 (м, 2 Н), 1,13-1,41 (м, 2 Н), 1,43-1,77 (м, 4 Н), 1,99-2,09 (м, 1 Н), 2,11-2,27 (м, 4 Н), 2,35-2,48 (м, 2 Н), 2,76-2,86 (м, 1 Н), 2,96 (д, $J=2,3$ Гц, 2 Н), 3,81 (с, 3 Н), 6,88 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1 Н), 6,94 (д, $J=7,9$ Гц, 1 Н), 7,15-7,25 (м, 2 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 317,10.

[0560] ПРИМЕР 75: (*R*)-*N*-(2-(2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид



и

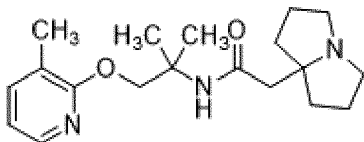
[0561] ПРИМЕР 76: (*S*)-*N*-(2-(2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид



[0562] К смеси гидрохлорида 2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропановой кислоты (0,800 г, 4,13 ммоль), 2-(2-метоксифенил)пропан-2-амин (0,683 г, 4,13 ммоль) и DIPEA (2,89 мл, 16,5 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли HATU (3,14 г, 8,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи а затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали

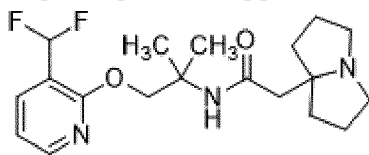
насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной СФХ (ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу $i\text{PrOH}$ (с 0,1% NH_4OH) в CO_2 с получением указанных в заголовке соединений. Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде желтого твердого вещества (0,202 г, 16,1%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде желтого твердого вещества (0,219 г, 17,4%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 0,98 (д, $J=6,9$ Гц, 3 Н), 1,61 (с, 3 Н), 1,65 (с, 3 Н), 1,73 (уш. с, 4 Н), 2,30-2,42 (м, 1 Н), 2,50-2,78 (м, 6 Н), 6,83 (т, $J=7,2$ Гц, 1 Н), 6,95 (д, $J=7,8$ Гц, 1 Н), 7,17 (т, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,32 (дд, $J=7,8$, 1,6 Гц, 1 Н), 8,10 (с, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,3.

[0563] ПРИМЕР 77: *N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)ацетамид



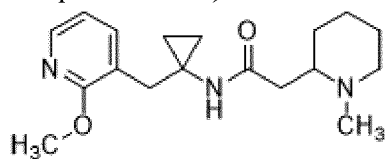
[0564] В сосуд добавляли 2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (0,060 г, 0,333 ммоль), 2-(тетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)уксусную кислоту HCl (0,068 г, 0,333 ммоль), NATU (0,127 г, 0,333 ммоль) и DIPEA (0,174 мл, 0,999 ммоль) в DMFA (2 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ ACN в воде (основной режим). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,45 (с, 6 Н), 1,60-1,92 (м, 8 Н), 2,22 (д, $J=7,1$ Гц, 5 Н), 2,53-2,65 (м, 2 Н), 2,97 (уш. д, $J=10,7$ Гц, 2 Н), 4,40 (с, 2 Н), 6,77-6,89 (м, 1 Н), 7,42-7,52 (м, 1 Н), 7,85-7,96 (м, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,5.

[0565] ПРИМЕР 78: *N*-(1-((3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(тетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)ацетамид



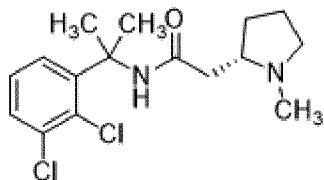
[0566] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 77, используя 1-((3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-амин (0,060 г, 0,277 ммоль), 2-(тетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)уксусную кислоту HCl (0,057 г, 0,277 ммоль), NATU (0,106 г, 0,277 ммоль) и DIPEA (0,145 мл, 0,832 ммоль), и получали в виде бесцветного полутвердого вещества (68,8 мг, 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,45 (с, 6 Н), 1,85-2,02 (м, 6 Н), 2,03-2,15 (м, 2 Н), 2,68 (с, 2 Н), 3,08-3,19 (м, 2 Н), 3,56-3,67 (м, 2 Н), 4,57 (с, 2 Н), 6,73-6,96 (м, 1 Н), 7,01-7,12 (м, 1 Н), 7,81-7,97 (м, 1 Н), 8,17-8,29 (м, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,3.

[0567] ПРИМЕР 79: *N*-(1-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)циклопропан-1-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид

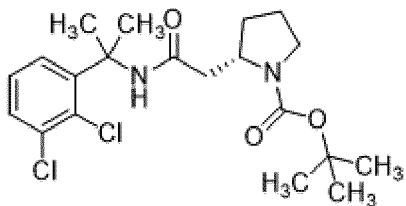


[0568] К смеси 1-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)циклопропан-1-амина гидрохлорида (91,0 мг, 0,511 ммоль) и 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (80,0 мг, 0,511 ммоль) в DMA (2,55 мл) добавляли DIPEA (268 мкл, 1,53 ммоль) и HATU (291 мг, 0,766 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-60% вода/ACN в воде (основной режим). Содержащие продукт фракции выпаривали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (58,8 мг, 36%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,69-0,77 (м, 2 H), 0,82-0,90 (м, 2 H), 1,13-1,39 (м, 2 H), 1,46-1,74 (м, 4 H), 1,99-2,10 (м, 1 H), 2,21 (с, 4 H), 2,37-2,49 (м, 2 H), 2,81 (уш. д, *J*=10,8 Гц, 1 H), 2,92 (с, 2 H), 3,93 (с, 3 H), 6,91 (дд, *J*=7,2, 5,1 Гц, 1 H), 7,57 (дд, *J*=7,2, 1,9 Гц, 1 H), 8,01 (дд, *J*=5,1, 1,9 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 318,30.

[0569] ПРИМЕР 80: (*S*)-*N*-(2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

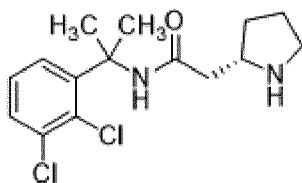


[0570] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-(*S*)-2-(2-((2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



[0571] В сосуд добавляли (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,150 г, 0,654 ммоль), 2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-амин (0,134 г, 0,654 ммоль), HATU (249 мг, 0,654 ммоль) и Et₃N (91 мкл, 0,654 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (272 мг, предполагали количественным), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 415,3.

[0572] СТАДИЯ В: (*S*)-*N*-(2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид

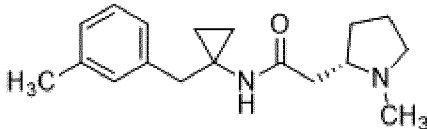


[0573] В сосуд, содержащий раствор *трет*-бутил-(*S*)-2-(2-((2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (272 мг, 0,655 ммоль) в диоксане (1,64 мл), добавляли 4 М НСl в диоксане (1,64 мл, 6,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Твердые вещества промывали MeOH с получением НСl соли указанного в заголовке соединения (230 мг, предполагали количественным), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 315,2.

[0574] СТАДИЯ С: (*S*)-*N*-(2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

[0575] К раствору (*S*)-*N*-(2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида НСl (230 мг, 0,655 ммоль) и формальдегида (73,0 мкл, 0,980 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли уксусную кислоту (150 мкл, 2,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Далее добавляли триацетоксиборгидрид натрия (415 мг, 1,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (4,0 мг, 1,4% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,79 (д, $J=3,8$ Гц, 6 H), 1,89-2,01 (м, 1 H), 2,03-2,19 (м, 1 H), 2,27-2,38 (м, 1 H), 2,77 (д, $J=5,4$ Гц, 2 H), 2,87 (с, 3 H), 3,09 (дт, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1 H), 3,50-3,68 (м, 2 H), 7,28 (т, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,45 (дд, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1 H), 7,54 (дд, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 329,2.

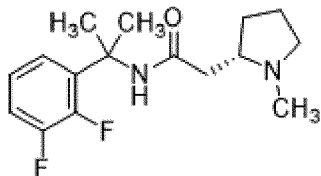
[0576] ПРИМЕР 81: (*S*)-*N*-(1-(3-метилбензил)циклопропил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0577] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 80, используя 1-(3-метилбензил)циклопропан-1-амин (141 мг, 0,872 ммоль), (*S*)-2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)уксусную кислоту (200 мг, 0,872 ммоль), Et_3N (243 мкл, 1,74 ммоль) и НАТУ (332 мг, 0,872 ммоль) в ДМФА. На СТАДИИ С реакция не шла до конца при температуре окружающей среды, поэтому реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 1 часа до очистки. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (11 мг, 4,4% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,69-0,86

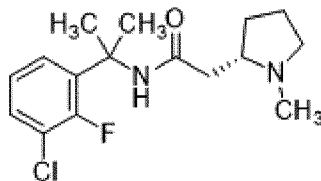
(м, 3 H), 1,37-1,49 (м, 1 H), 1,62-1,77 (м, 2 H), 1,90-2,10 (м, 2 H), 2,18-2,29 (м, 4 H), 2,33 (с, 3 H), 2,36-2,52 (м, 2 H), 2,82-2,93 (м, 2 H), 3,00 (уш. т, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,00-7,07 (м, 3 H), 7,16 (т, $J=7,0$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 287,3.

[0578] ПРИМЕР 82: (*S*)-*N*-(2-(2,3-дифторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



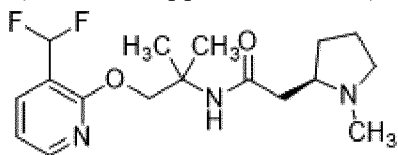
[0579] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 80, используя 2-(2,3-дифторфенил)пропан-2-амин (112 мг, 0,654 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (16 мг, 6,2% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,72-1,85 (м, 7 H), 1,89-2,03 (м, 1 H), 2,04-2,20 (м, 1 H), 2,23-2,39 (м, 1 H), 2,68-2,85 (м, 2 H), 2,90 (с, 3 H), 3,11 (дт, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1 H), 3,54-3,71 (м, 2 H), 7,07-7,23 (м, 3 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 297,3.

[0580] ПРИМЕР 83: (*S*)-*N*-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0581] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 80, используя 2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-амин (123 мг, 0,654 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (48 мг, 17% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,71-1,86 (м, 7 H), 1,89-2,15 (м, 2 H), 2,33 (дтд, $J=13,3, 8,2, 8,2, 5,6$ Гц, 1 H), 2,67-2,86 (м, 2 H), 2,89 (с, 3 H), 3,10 (дт, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1 H), 3,54-3,71 (м, 2 H), 7,12 (тд, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1 H), 7,32-7,40 (м, 2 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 313,2.

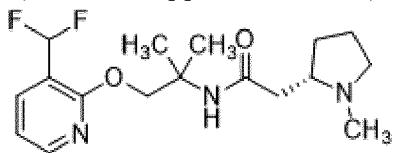
[0582] ПРИМЕР 84: (*R*)-*N*-(1-((3-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0583] В сосуд добавляли 1-((3-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-амин (0,070 г, 0,324 ммоль), (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,046 г, 0,324 ммоль), НАТУ (0,123 г, 0,324 ммоль) и DIPEA (0,169 мл, 0,971 ммоль) в ДМФА (3 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной пленки (35,4 мг, 32%).

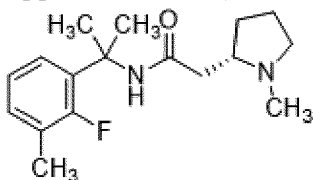
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,42 (с, 6 H), 1,47-1,58 (м, 1 H), 1,64-1,77 (м, 2 H), 1,83-2,00 (м, 1 H), 2,09-2,25 (м, 2 H), 2,28 (с, 3 H), 2,39-2,54 (м, 2 H), 2,95-3,07 (м, 1 H), 4,52 (д, $J=0,8$ Гц, 2 H), 6,75-6,94 (м, 1 H), 7,02-7,10 (м, 1 H), 7,85-7,94 (м, 1 H), 8,18-8,28 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342,2.

[0584] ПРИМЕР 85: (*S*)-*N*-(1-((3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



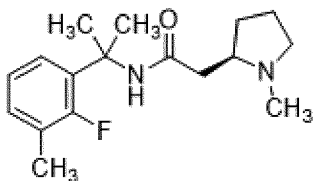
[0585] В сосуд добавляли 1-((3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-амин (0,070 г, 0,324 ммоль), (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (0,046 г, 0,324 ммоль), НАТУ (0,123 г, 0,324 ммоль) и DIPEA (0,169 мл, 0,971 ммоль) в ДМФА (3 мл). Полученный раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бесцветной пленки (29,5 мг, 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,44 (д, $J=0,6$ Гц, 6 H), 1,69-1,82 (м, 1 H), 1,89-2,10 (м, 2 H), 2,21-2,34 (м, 1 H), 2,67-2,74 (м, 2 H), 2,90 (с, 3 H), 3,04-3,16 (м, 1 H), 3,52-3,61 (м, 1 H), 3,62-3,75 (м, 1 H), 4,51 (с, 1 H), 4,56-4,63 (м, 1 H), 6,75-6,97 (м, 1 H), 7,02-7,11 (м, 1 H), 7,85-7,94 (м, 1 H), 8,20-8,28 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342,2.

[0586] ПРИМЕР 86: (*S*)-*N*-(2-(2-фтор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



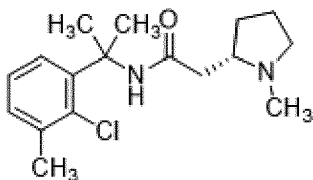
[0587] В сосуд добавляли (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,21 ммоль), 2-(2-фтор-3-метилфенил)пропан-2-амин (35 мг, 0,21 ммоль), НАТУ (80 мг, 0,21 ммоль) и Et_3N (29 мкл, 0,21 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов, а затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc . Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (26 мг, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,72 (д, $J=2,5$ Гц, 6 H), 1,88-2,00 (м, 1 H), 2,02-2,18 (м, 1 H), 2,24 (д, $J=2,5$ Гц, 3 H), 2,69-2,82 (м, 2 H), 2,89 (с, 3 H), 3,10 (дт, $J=11,4$, 8,4 Гц, 1 H), 3,54-3,70 (м, 2 H), 7,00 (т, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,12 (т, $J=6,9$ Гц, 1 H), 7,22 (тд, $J=7,9$, 1,4 Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

[0588] ПРИМЕР 87: (*R*)-*N*-(2-(2-фтор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



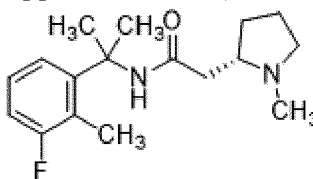
[0589] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,21 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (26 мг, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,72 (д, $J=2,5$ Гц, 6 Н), 2,03-2,18 (м, 1 Н), 2,24 (д, $J=2,5$ Гц, 3 Н), 2,67-2,83 (м, 2 Н), 2,89 (с, 3 Н), 3,10 (дт, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1 Н), 3,53-3,70 (м, 2 Н), 6,97-7,03 (м, 1 Н), 7,11 (т, $J=6,9$ Гц, 1 Н), 7,22 (тд, $J=7,9, 1,3$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

[0590] ПРИМЕР 88: (*S*)-*N*-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



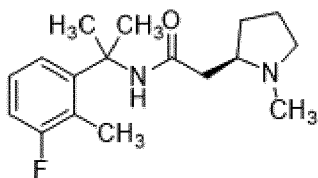
[0591] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя 2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-амин (38,5 мг, 0,21 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (23 мг, 26%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,26 (д, $J=7,0$ Гц, 3 Н), 1,81 (с, 6 Н), 1,91-2,17 (м, 4 Н), 2,38 (с, 3 Н), 2,88-3,15 (м, 4 Н), 3,34-3,41 (м, 1 Н), 3,57 (уш. с, 2 Н), 7,16-7,24 (м, 2 Н), 7,43 (дд, $J=7,5, 2,1$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,2.

[0592] ПРИМЕР 89: (*S*)-*N*-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



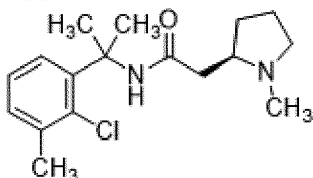
[0593] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя 2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-амин (35 мг, 0,21 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (30 мг, 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,71-1,84 (м, 6 Н), 1,94-2,20 (м, 2 Н), 2,29-2,44 (м, 4 Н), 2,69-2,85 (м, 2 Н), 2,89 (с, 3 Н), 3,10 (дт, $J=11,5, 8,2$ Гц, 1 Н), 3,53-3,72 (м, 2 Н), 6,93 (т, $J=8,7$ Гц, 1 Н), 7,15 (тд, $J=7,9, 6,3$ Гц, 1 Н), 7,21-7,26 (м, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

[0594] ПРИМЕР 90: (*R*)-*N*-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



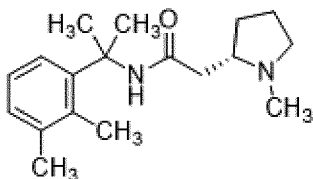
[0595] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,21 ммоль) и 2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-амин (35 мг, 0,21 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (31 мг, 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,71-1,84 (м, 6 H), 1,94-2,20 (м, 2 H), 2,29-2,44 (м, 4 H), 2,69-2,86 (м, 2 H), 2,89 (с, 3 H), 3,10 (дт, $J=11,4, 8,3$ Гц, 1 H), 3,53-3,71 (м, 2 H), 6,93 (т, $J=9,0$ Гц, 1 H), 7,15 (тд, $J=8,1, 6,1$ Гц, 1 H), 7,21-7,26 (м, 1 H), ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,2.

[0596] ПРИМЕР 91: (*R*)-*N*-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



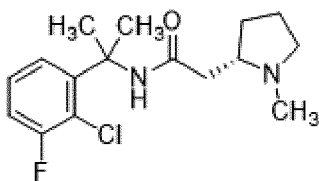
[0597] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (150 мг, 1,05 ммоль), 2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-амин (192 мг, 1,05 ммоль), НАТУ (398 мг, 1,05 ммоль) и Et_3N (146 мкл, 1,05 ммоль) в ДМФА (2 мл), и получали в виде прозрачного масла (19 мг, 4,3%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,79 (д, $J=2,9$ Гц, 6 H), 2,03-2,14 (м, 1 H), 2,28-2,39 (м, 4 H), 2,68-2,83 (м, 2 H), 2,86 (с, 3 H), 3,09 (дт, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1 H), 3,52-3,69 (м, 2 H), 7,15-7,23 (м, 2 H), 7,41 (дд, $J=7,4, 2,1$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,2.

[0598] ПРИМЕР 92: (*S*)-*N*-(2-(2,3-диметилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



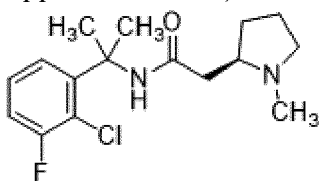
[0599] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,21 ммоль), 2-(2,3-диметилфенил)пропан-2-амин (34,2 мг, 0,21 ммоль), НАТУ (80 мг, 0,21 ммоль) и Et_3N (58 мкл, 0,42 ммоль) в ДМФА (2 мл), и получали в виде прозрачного масла (40 мг, 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,75 (д, $J=7,2$ Гц, 6 H), 1,91-2,16 (м, 2 H), 2,25-2,40 (м, 6 H), 2,67-2,82 (м, 2 H), 2,88 (с, 3 H), 3,09 (дт, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1 H), 3,52-3,70 (м, 2 H), 7,01-7,08 (м, 2 H), 7,28 (д, $J=6,5$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,4.

[0600] ПРИМЕР 93: (*S*)-*N*-(2-(2-хлор-3-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



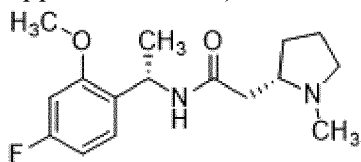
[0601] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя 2-(2-хлор-3-фторфенил)пропан-2-амин (39,3 мг, 0,21 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (33 мг, 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,78 (д, $J=4,8$ Гц, 6 H), 1,90-2,15 (м, 2 H), 2,27-2,38 (м, 1 H), 2,72-2,90 (м, 5 H), 3,10 (дт, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1 H), 3,52-3,70 (м, 2 H), 7,13 (т, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,27-7,41 (м, 2 H), 8,73 (уш. с, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,3.

[0602] ПРИМЕР 94: (*R*)-*N*-(2-(2-хлор-3-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



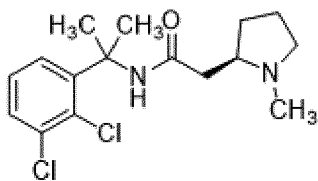
[0603] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,21 ммоль) и 2-(2-хлор-3-фторфенил)пропан-2-амин (39,3 мг, 0,21 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (31 мг, 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,78 (д, $J=4,8$ Гц, 6 H), 1,91-2,15 (м, 2 H), 2,27-2,38 (м, 1 H), 2,72-2,90 (м, 5 H), 3,10 (дт, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1 H), 3,52-3,70 (м, 2 H), 7,13 (т, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7,27-7,40 (м, 2 H), 8,73 (уш. с, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,3.

[0604] ПРИМЕР 95: *N*-((*S*)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)этил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



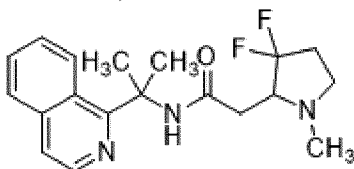
[0605] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (35 мг, 0,244 ммоль), (*S*)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)этан-1-амин (41,4 мг, 0,244 ммоль), НАТУ (93 мг, 0,244 ммоль) и Et_3N (34,1 мкл, 0,244 ммоль) в ДМФА (2 мл), и получали в виде прозрачного масла (15 мг, 15%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,45 (д, $J=7,0$ Гц, 3 H), 1,71-1,88 (м, 1 H), 1,91-2,05 (м, 1 H), 2,05-2,19 (м, 1 H), 2,28-2,41 (м, 1 H), 2,69-2,87 (м, 2 H), 2,94 (с, 3 H), 3,14 (дт, $J=11,5$, 8,2 Гц, 1 H), 3,59-3,76 (м, 2 H), 3,86 (с, 3 H), 4,98 (к, $J=7,0$ Гц, 1 H), 7,03-7,12 (м, 3 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,3.

[0606] ПРИМЕР 96: (*R*)-*N*-(2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

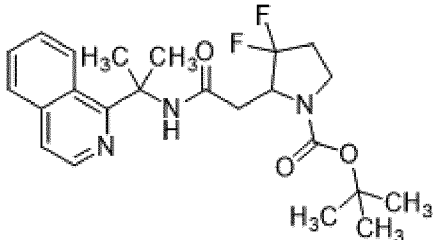


[0607] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 86, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (35 мг, 0,244 ммоль), 2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-амин (49,9 мг, 0,244 ммоль), НАТУ (93 мг, 0,244 ммоль) и Et₃N (34,1 мкл, 0,244 ммоль) в ДМФА (2 мл), и получали в виде прозрачного масла (17 мг, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,79 (д, *J*=3,9 Гц, 6 H), 1,90-2,15 (м, 2 H), 2,33 (дтд, *J*=13,3, 8,2, 5,4 Гц, 1 H), 2,71-2,89 (м, 5 H), 3,09 (дт, *J*=11,5, 8,3 Гц, 1 H), 3,52-3,69 (м, 2 H), 7,28 (т, *J*=8,0 Гц, 1 H), 7,45 (дд, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1 H), 7,53 (дд, *J*=8,0, 1,5 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 329,3.

[0608] ПРИМЕР 97: 2-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид

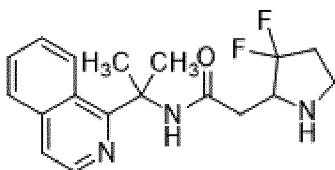


[0609] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-3,3-дифтор-2-(2-((2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



[0610] В сосуд добавляли 2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (150 мг, 0,565 ммоль), 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амин (105 мг, 0,565 ммоль), НАТУ (215 мг, 0,565 ммоль) и Et₃N (158 мкл, 1,131 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов, а затем экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (245 мг, предполагали количественным), который использовали без дополнительной очистки.

[0611] СТАДИЯ В: 2-(3,3-дифторпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид

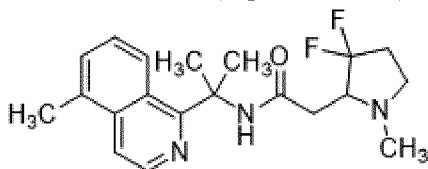


[0612] В сосуд, содержащий *трет*-бутил-3,3-дифтор-2-(2-((2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (245 мг, 0,565 ммоль) в диоксане (1,41 мл), добавляли 4 М HCl в диоксане (1,41 мл, 5,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали *вакууме* с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (209 мг, предполагали количественным), который использовали без дополнительной очистки.

[0613] СТАДИЯ С: 2-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид

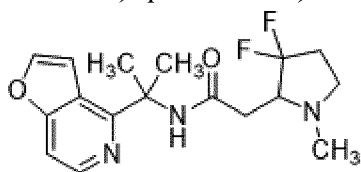
[0614] К раствору 2-(3,3-дифторпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамида (209 мг, 0,565 ммоль) и формальдегида (63,0 мкл, 0,846 ммоль) в MeOH (3,76 мл) добавляли уксусную кислоту (129 мкл, 2,256 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (359 мг, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (5 мг, 2,5% за три стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 2,04 (д, *J*=1,5 Гц, 6 Н), 2,31-2,50 (м, 1 Н), 2,51-2,67 (м, 1 Н), 2,75-2,83 (м, 3 Н), 2,88-3,03 (м, 2 Н), 3,35-3,50 (м, 1 Н), 3,73 (ддд, *J*=11,8, 8,5, 3,5 Гц, 1 Н), 3,91 (тт, *J*=12,3, 6,0 Гц, 1 Н), 7,91-7,97 (м, 1 Н), 8,06-8,12 (м, 1 Н), 8,21-8,27 (м, 2 Н), 8,42 (д, *J*=6,40 Гц, 1 Н), 8,91-8,97 (м, 1 Н); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 348,4.

[0615] ПРИМЕР 98: 2-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид



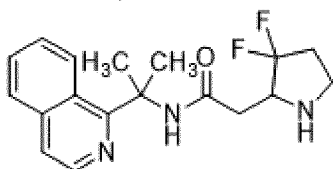
[0616] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 97, используя 2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амин (113 мг, 0,565 ммоль), и получали в виде бледно-бежевого твердого вещества (14 мг, 6,9% за три стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,89 (д, *J*=3,1 Гц, 6 Н), 2,14-2,37 (м, 7 Н), 2,45-2,59 (м, 1 Н), 2,66-2,79 (м, 4 Н), 3,00-3,10 (м, 1 Н), 7,44-7,56 (м, 2 Н), 7,81 (дд, *J*=5,9, 0,9 Гц, 1 Н), 8,41 (д, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 8,54 (д, *J*=8,7 Гц, 1 Н); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 362,4.

[0617] ПРИМЕР 99: 2-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)ацетамид

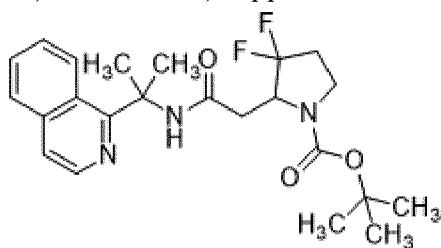


[0618] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 97, используя 2-(фууро[3,2-с]пиридин-4-ил)пропан-2-амин (100 мг, 0,565 ммоль), и получали в виде оранжевого твердого вещества (8 мг, 4,2% за три стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,78 (д, $J=3,9$ Гц, 6 H), 2,19-2,44 (м, 7 H), 2,54-2,66 (м, 1 H), 2,83 (тд, $J=11,5$, 5,6 Гц, 1 H), 3,03-3,16 (м, 1 H), 7,16 (дд, $J=2,4$, 1,0 Гц, 1 H), 7,46 (дд, $J=5,8$, 1,0 Гц, 1 H), 7,84 (д, $J=2,3$ Гц, 1 H), 8,34 (д, $J=5,8$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338,3.

[0619] ПРИМЕР 100: 2-(3,3-дифторпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид



[0620] СТАДИЯ А: *трет*-бутил-3,3-дифтор-2-(2-((2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат



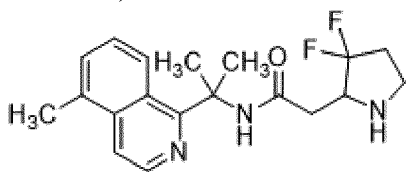
[0621] В 20 мл сосуд добавляли 2-(1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (75 мг, 0,283 ммоль), 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амин (52,7 мг, 0,283 ммоль), НАТУ (108 мг, 0,283 ммоль) и Et_3N (79 мкл, 0,565 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов, а затем экстрагировали EtOAc . Органические слои объединяли, сушили над NaSO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (123 мг, 0,284 ммоль), которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,5.

[0622] СТАДИЯ В: 2-(3,3-дифторпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид

[0623] В 20 мл сосуд загружали *трет*-бутил-3,3-дифтор-2-(2-((2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (123 мг, 0,284 ммоль) в диоксане (709 мкл) добавляли 4 М HCl в диоксане (709 мкл, 2,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем промывали MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (3 мг, 3,2% за две стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,87-1,95 (м, 6 H), 2,04-2,28 (м, 2 H), 2,36 (ддд, $J=15,4$, 8,8, 1,1 Гц, 1 H), 2,54 (дд, $J=15,4$, 4,6 Гц, 1 H), 2,89-2,97 (м, 1 H), 3,01-3,18 (м, 1 H), 3,26-3,32 (м, 1 H), 7,57-

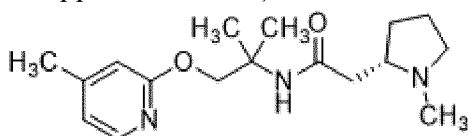
7,71 (м, 3 Н), 7,91 (д, $J=8,2$ Гц, 1 Н), 8,37 (д, $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,68 (дд, $J=8,7$, 0,8 Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 334,3.

[0624] ПРИМЕР 101: 2-(3,3-дифторпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид



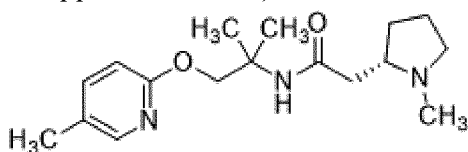
[0625] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 100, используя 2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-амин (56,6 мг, 0,283 ммоль), и получали в виде белой пленки (4 мг, 4,2% за две стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 2,03-2,09 (м, 6 Н), 2,41-2,62 (м, 2 Н), 2,77-2,87 (м, 4 Н), 2,98 (дд, $J=17,1$, 4,3 Гц, 1 Н), 3,35-3,49 (м, 2 Н), 3,92-4,02 (м, 1 Н), 7,88 (дд, $J=8,9$, 7,2 Гц, 1 Н), 8,01 (д, $J=7,2$ Гц, 1 Н), 8,46-8,51 (м, 2 Н), 8,86 (д, $J=8,7$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 348,4.

[0626] ПРИМЕР 102: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((4-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0627] К раствору (*S*)-*N*-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамида (25 мг, 0,117 ммоль) в ДМФА (1,17 мл) добавляли NaH (60% масс., 7,0 мг, 0,175 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее добавляли 2-фтор-4-метилпиридин (14,3 мг, 0,128 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем гасили водным 1 N HCl (0,15 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-70% вода/ACN в воде (основной режим). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (5,8 мг, 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,43 (д, $J=3,0$ Гц, 6 Н), 1,50-1,65 (м, 1 Н), 1,70-1,87 (м, 2 Н), 1,91-2,01 (м, 1 Н), 2,11-2,28 (м, 2 Н), 2,31 (с, 3 Н), 2,33 (с, 3 Н), 2,38-2,45 (м, 1 Н), 2,51 (кд, $J=8,0$, 4,5 Гц, 1 Н), 3,02 (ддд, $J=9,6$, 7,3, 2,8 Гц, 1 Н), 4,27-4,42 (м, 2 Н), 6,66 (дт, $J=1,4$, 0,7 Гц, 1 Н), 6,77-6,87 (м, 1 Н), 7,96 (д, $J=5,3$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 306,2.

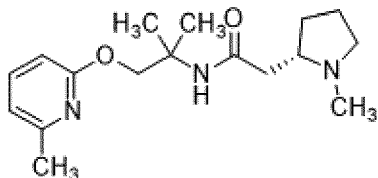
[0628] ПРИМЕР 103: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((5-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0629] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 102, используя (*S*)-*N*-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид (25 мг, 0,117 ммоль) и 2-фтор-5-метилпиридин (14 мг, 0,128 ммоль) и получали в виде бесцветного масла

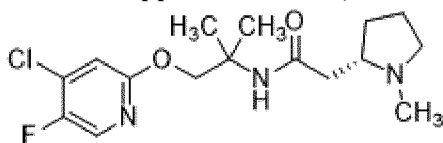
(6,7 мг, 19%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,32 (д, $J=3,01$ Гц, 6 H), 1,39-1,52 (м, 1 H), 1,60-1,73 (м, 2 H), 1,80-1,93 (м, 1 H), 2,07-2,14 (м, 2 H), 2,15 (с, 3 H), 2,22 (с, 3 H), 2,27-2,35 (м, 1 H), 2,43 (уш. дд, $J=6,3$, 1,9 Гц, 1 H), 2,88-2,98 (м, 1 H), 4,17-4,29 (м, 2 H), 6,61 (д, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,38-7,47 (м, 1 H), 7,81 (дт, $J=2,5$, 0,8 Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,2.

[0630] ПРИМЕР 104: (*S*)-*N*-(2-метил-1-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



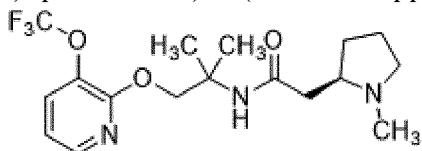
[0631] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 102, используя (*S*)-*N*-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид (25 мг, 0,117 ммоль) и 2-фтор-6-метилпиридин (14 мг, 0,128 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (10 мг, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,32 (д, $J=2,1$ Гц, 6 H), 1,41-1,51 (м, 1 H), 1,56-1,72 (м, 2 H), 1,81-1,95 (м, 1 H), 2,06-2,21 (м, 2 H), 2,24 (с, 3 H), 2,29-2,35 (м, 4 H), 2,47 (уш. дд, $J=10,5$, 5,1 Гц, 1 H), 2,90-3,00 (м, 1 H), 4,25 (д, $J=1,4$ Гц, 2 H), 6,43-6,53 (м, 1 H), 6,70 (д, $J=7,1$ Гц, 1 H), 7,45 (дд, $J=8,2$, 7,3 Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,2.

[0632] ПРИМЕР 105: (*S*)-*N*-(1-((4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0633] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 102, используя (*S*)-*N*-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид (25 мг, 0,117 ммоль) и 4-хлор-2,5-дифторпиридин (19 мг, 0,128 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (8 мг, 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,42 (д, $J=2,4$ Гц, 6 H), 1,52-1,65 (м, 1 H), 1,72-1,87 (м, 2 H), 1,92-2,05 (м, 1 H), 2,18-2,33 (м, 2 H), 2,36 (с, 3 H), 2,41-2,49 (м, 1 H), 2,58 (уш. д, $J=2,4$ Гц, 1 H), 3,08 (уш. т, $J=6,2$ Гц, 1 H), 4,35-4,47 (м, 2 H), 6,98 (д, $J=4,9$ Гц, 1 H), 8,10 (д, $J=1,1$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345,10.

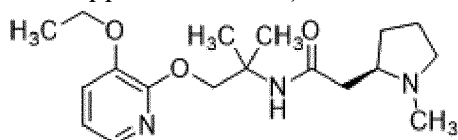
[0634] ПРИМЕР 106: (*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0635] К раствору (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (25 мг, 0,175 ммоль) и НАТУ (66,4 мг, 0,175 ммоль) в ДМФА (1,16 мл) добавляли DIPEA (122 мкл, 0,698 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Далее добавляли 2-метил-1-((3-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (48,1 мг, 0,192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

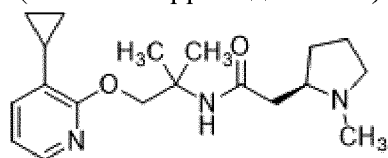
16 ч, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (18 мг, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,44 (д, $J=1,2$ Гц, 6 Н), 1,52-1,62 (м, 1 Н), 1,68-1,85 (м, 2 Н), 1,91-2,03 (м, 1 Н), 2,14-2,28 (м, 2 Н), 2,32 (с, 3 Н), 2,40-2,46 (м, 1 Н), 2,47-2,56 (м, 1 Н), 3,04 (ддд, $J=9,7, 7,2, 2,9$ Гц, 1 Н), 4,54 (с, 2 Н), 7,04 (дд, $J=7,9, 5,0$ Гц, 1 Н), 7,65-7,70 (м, 1 Н), 8,11 (дд, $J=5,0, 1,6$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376,20.

[0636] ПРИМЕР 107: (*R*)-*N*-(1-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



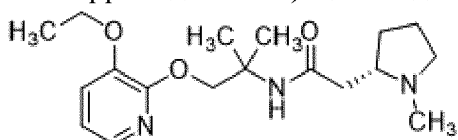
[0637] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 106, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (25 мг, 0,175 ммоль) и 2-метил-1-((3-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-амин (40 мг, 0,192 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (24 мг, 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,42 (т, $J=7,0$ Гц, 3 Н), 1,45 (д, $J=3,6$ Гц, 6 Н), 1,51-1,63 (м, 1 Н), 1,66-1,84 (м, 2 Н), 1,89-2,04 (м, 1 Н), 2,14-2,27 (м, 2 Н), 2,31 (с, 3 Н), 2,38-2,45 (м, 1 Н), 2,47-2,55 (м, 1 Н), 3,01 (ддд, $J=9,6, 7,5, 2,6$ Гц, 1 Н), 4,09 (к, $J=7,0$ Гц, 2 Н), 4,36-4,50 (м, 2 Н), 6,89 (дд, $J=7,8, 5,0$ Гц, 1 Н), 7,23 (дд, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1 Н), 7,65 (дд, $J=5,1, 1,6$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336,2.

[0638] ПРИМЕР 108: (*R*)-*N*-(1-((3-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



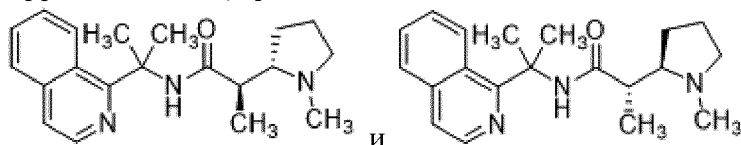
[0639] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 106, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (25 мг, 0,175 ммоль) и 1-((3-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-амин (39,6 мг, 0,192 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (21 мг, 36%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 0,63-0,74 (м, 2 Н), 0,90-1,06 (м, 2 Н), 1,48 (д, $J=1,6$ Гц, 6 Н), 1,52-1,61 (м, 1 Н), 1,69-1,80 (м, 2 Н), 1,90-2,01 (м, 1 Н), 2,07-2,25 (м, 3 Н), 2,31 (с, 3 Н), 2,41-2,48 (м, 1 Н), 2,51 (дд, $J=8,0, 4,5$ Гц, 1 Н), 3,01 (ддд, $J=9,7, 7,1, 3,1$ Гц, 1 Н), 4,44 (д, $J=0,9$ Гц, 2 Н), 6,86 (дд, $J=7,4, 5,0$ Гц, 1 Н), 7,26 (дд, $J=7,3, 1,8$ Гц, 1 Н), 7,89 (дд, $J=5,0, 1,8$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,2.

[0640] ПРИМЕР 109: (*S*)-*N*-(1-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

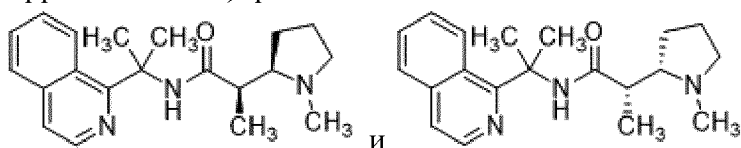


[0641] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 106, используя (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (25 мг, 0,175 ммоль) и (1-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-амин (40,4 мг, 0,192 ммоль) и получали в виде бесцветного масла (9 мг, 15%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,31 (т, *J*=7,0 Гц, 3 H), 1,34 (д, *J*=3,5 Гц, 6 H), 1,41-1,52 (м, 1 H), 1,56-1,72 (м, 2 H), 1,77-1,90 (м, 1 H), 2,01-2,16 (м, 2 H), 2,20 (с, 3 H), 2,27-2,34 (м, 1 H), 2,37-2,45 (м, 1 H), 2,90 (ддд, *J*=9,6, 7,5, 2,6 Гц, 1 H), 3,97 (к, *J*=7,0 Гц, 2 H), 4,25-4,38 (м, 2 H), 6,77 (дд, *J*=7,8, 5,1 Гц, 1 H), 7,12 (дд, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1 H), 7,54 (дд, *J*=5,2, 1,5 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 336,3.

[0642] ПРИМЕР 110: (*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид и (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид



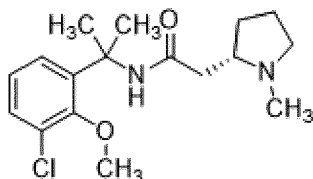
[0643] ПРИМЕР 111: (*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид и (*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид



[0644] В сосуд добавляли 2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропановую кислоту (68 мг, 0,433 ммоль), 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амин (81 мг, 0,433 ммоль), НАТУ (164 мг, 0,433 ммоль) и Et₃N (121 мкл, 0,865 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим). Первое элюирующее соединение повторно очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим) с получением ТФУ солей указанных в заголовке соединений. Элюированному ранее соединению произвольно присваивали структуры смеси, указанных в заголовке (*R*, *S*)- и (*S*, *R*)-энантиомеров, и получали в виде прозрачного масла (6 мг, 4,3%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,20 (д, *J*=7,3 Гц, 3 H), 1,59-1,80 (м, 2 H), 1,85-2,00 (м, 1 H), 2,03 (с, 3 H), 2,07 (с, 3 H), 2,12-2,26 (м, 1 H), 2,73 (с, 3 H), 2,90-3,14 (м, 2 H), 3,37-3,54 (м, 2 H), 7,93 (ддд, *J*=8,6, 7,1, 1,2 Гц, 1 H), 8,08 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 8,22 (с, 1 H), 8,22-8,25 (м, 1 H), 8,43 (д, *J*=6,4 Гц, 1 H), 8,96 (дд, *J*=8,8, 0,8 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 326,4. Элюированному позже соединению произвольно присваивали структуры смеси (*R*, *R*)- и (*S*, *S*)-энантиомеров, и получали в виде желтого масла (16 мг, 11%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,97 (д, *J*=7,2 Гц, 3 H), 1,57 (дт, *J*=12,5, 6,8 Гц, 1 H), 1,74-1,96 (м, 9 H), 2,28-2,47 (м, 5 H), 2,51-2,62 (м, 1 H), 3,14 (дт, *J*=9,7, 4,6 Гц, 1 H), 7,56-7,72

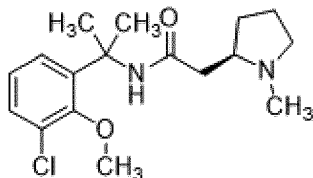
(м, 4 Н), 7,90 (с, 1 Н), 8,37 (д, $J=5,6$ Гц, 1 Н), 8,68 (дд, $J=8,7$, 0,8 Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 326,4.

[0645] ПРИМЕР 112: (*S*)-*N*-(2-(3-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



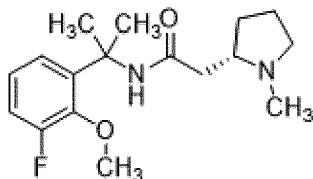
[0646] В сосуд добавляли (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,210 ммоль), 2-(3-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-амин (41,8 мг, 0,210 ммоль), НАТУ (80 мг, 0,210 ммоль) и Et_3N (58,4 мкл, 0,419 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких часов, а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали $EtOAc$. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (39 мг, 42%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,74 (д, $J=4,8$ Гц, 6 Н), 1,79-2,03 (м, 2 Н), 2,04-2,18 (м, 1 Н), 2,27-2,39 (м, 1 Н), 2,69-2,83 (м, 2 Н), 2,89 (с, 3 Н), 3,10 (дт, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1 Н), 3,55-3,75 (м, 2 Н), 3,93 (с, 3 Н), 7,04 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,28-7,36 (м, 2 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 325,3.

[0647] ПРИМЕР 113: (*R*)-*N*-(2-(3-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



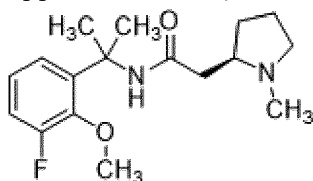
[0648] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 112, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,210 ммоль), и получали в виде прозрачного масла (38 мг, 41%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,74 (д, $J=4,9$ Гц, 6 Н), 1,92-2,14 (м, 2 Н), 2,34 (дтд, $J=13,3$, 8,2, 5,4 Гц, 1 Н), 2,69-2,83 (м, 2 Н), 2,89 (с, 3 Н), 3,10 (дт, $J=11,5$, 8,2 Гц, 1 Н), 3,55-3,75 (м, 2 Н), 3,93 (с, 3 Н), 7,04 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,28-7,37 (м, 2 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 325,3.

[0649] ПРИМЕР 114: (*S*)-*N*-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



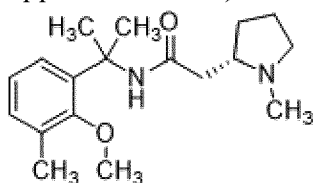
[0650] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 112, используя 2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-амин (38,4 мг, 0,210 ммоль), и получали в виде прозрачного масла (44 мг, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,73 (д, $J=5,0$ Гц, 6 Н), 1,77-1,90 (м, 1 Н), 1,92-2,17 (м, 2 Н), 2,28-2,39 (м, 1 Н), 2,68-2,83 (м, 2 Н), 2,89 (с, 3 Н), 3,11 (дт, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1 Н), 3,55-3,76 (м, 2 Н), 3,94 (д, $J=2,3$ Гц, 3 Н), 6,96-7,07 (м, 2 Н), 7,15 (д, $J=7,9$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,4.

[0651] ПРИМЕР 115: (*R*)-*N*-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



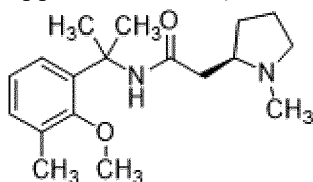
[0652] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 112, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,210 ммоль) и 2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-амин (38,4 мг, 0,210 ммоль), и получали в виде светло-желтого масла (31 мг, 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,73 (д, $J=5,0$ Гц, 6 Н), 1,92-2,17 (м, 2 Н), 2,34 (дтд, $J=13,3$, 8,2, 5,4 Гц, 1 Н), 2,69-2,82 (м, 2 Н), 2,89 (с, 3 Н), 3,11 (дт, $J=11,5$, 8,3 Гц, 1 Н), 3,55-3,71 (м, 2 Н), 3,95 (д, $J=2,4$ Гц, 3 Н), 6,96-7,07 (м, 2 Н), 7,15 (дт, $J=7,6$, 1,7 Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,3.

[0653] ПРИМЕР 116: (*S*)-*N*-(2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0654] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 112, используя 2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-амин (37,6 мг, 0,210 ммоль), и получали в виде бесцветного масла (41 мг, 47%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,74 (д, $J=4,8$ Гц, 6 Н), 1,80-2,03 (м, 2 Н), 2,03-2,18 (м, 1 Н), 2,25-2,37 (м, 4 Н), 2,68-2,82 (м, 2 Н), 2,88 (с, 3 Н), 3,10 (дт, $J=11,5$, 8,2 Гц, 1 Н), 3,55-3,70 (м, 2 Н), 3,78 (с, 3 Н), 6,95 (т, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,09 (д, $J=7,2$ Гц, 1 Н), 7,20 (дд, $J=7,9$, 1,2 Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,4.

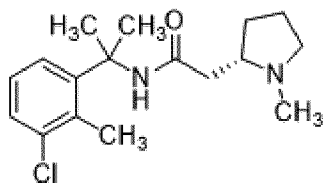
[0655] ПРИМЕР 117: (*R*)-*N*-(2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0656] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 112, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,210 ммоль) и 2-(2-

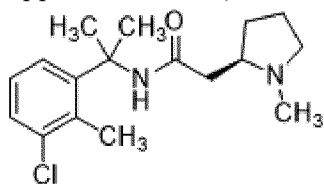
метокси-3-метилфенил)пропан-2-амин (37,6 мг, 0,210 ммоль), и получали в виде бесцветного масла (42 мг, 49%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,74 (д, $J=4,8$ Гц, 6 Н), 1,79-2,03 (м, 2 Н), 2,03-2,19 (м, 1 Н), 2,26-2,38 (м, 4 Н), 2,69-2,82 (м, 2 Н), 2,88 (с, 3 Н), 3,10 (дт, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1 Н), 3,55-3,70 (м, 2 Н), 3,78 (с, 3 Н), 6,92-6,98 (м, 1 Н), 7,09 (д, $J=7,2$ Гц, 1 Н), 7,20 (дд, $J=7,9, 1,4$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,4.

[0657] ПРИМЕР 118: (*S*)-*N*-(2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



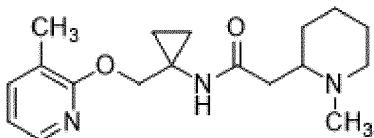
[0658] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 112, используя 2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-амин (38,5 мг, 0,210 ммоль), и получали в виде бесцветного масла (36 мг, 41%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,74 (д, $J=9,0$ Гц, 6 Н), 1,90-2,16 (м, 2 Н), 2,27-2,39 (м, 1 Н), 2,52 (с, 3 Н), 2,68-2,84 (м, 2 Н), 2,88 (с, 3 Н), 3,10 (дт, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1 Н), 3,52-3,71 (м, 2 Н), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,29 (дд, $J=7,9, 0,9$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,3.

[0659] ПРИМЕР 119: (*R*)-*N*-(2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0660] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 112, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (30 мг, 0,210 ммоль) и 2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-амин (38,5 мг, 0,210 ммоль), и получали в виде бесцветного масла (41 мг, 46%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,74 (д, $J=8,9$ Гц, 6 Н), 1,91-2,16 (м, 2 Н), 2,27-2,39 (м, 1 Н), 2,52 (с, 3 Н), 2,68-2,84 (м, 2 Н), 2,88 (с, 3 Н), 3,10 (дт, $J=11,5, 8,3$ Гц, 1 Н), 3,53-3,70 (м, 2 Н), 7,13 (т, $J=8,0$ Гц, 1 Н), 7,29 (дд, $J=7,9, 0,9$ Гц, 1 Н), 7,40 (дд, $J=8,0, 1,0$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,3.

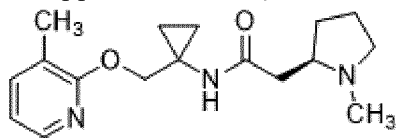
[0661] ПРИМЕР 120: 2-(1-метилпиперидин-2-ил)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)ацетамид



[0662] Смесь 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропан-1-амина (20,0 мг, 0,112 ммоль), 2-(1-метилпиперидин-2-ил)уксусной кислоты (17,6 мг, 0,112 ммоль), DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль) и НАТУ (51,2 мг, 0,135 ммоль) в DMA (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ

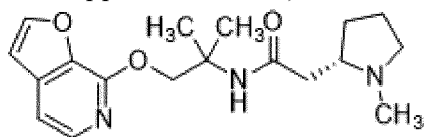
(Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-40% ACN в воде (кислотный режим). Чистые фракции объединяли и сушили в испарителе GeneVac™ с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пленки (25 мг, 70%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 318,2.

[0663] ПРИМЕР 121: (*R*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



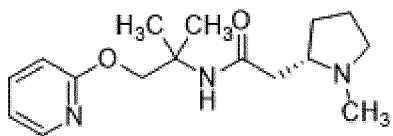
[0664] Смесь 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропан-1-амин (20,0 мг, 0,112 ммоль), (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (16,1 мг, 0,112 ммоль), DIPEA (0,049 мл, 0,28 ммоль) и HATU (51,2 мг, 0,135 ммоль) в DMA (1,0 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 4 часов. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-40% ACN в воде (кислотный режим). Чистые фракции объединяли и сушили в испарителе GeneVac™ с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой пленки (37,7 мг, 81%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 304,2.

[0665] ПРИМЕР 122: (*S*)-*N*-(1-(фуоро[2,3-*c*]пиридин-7-илокси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



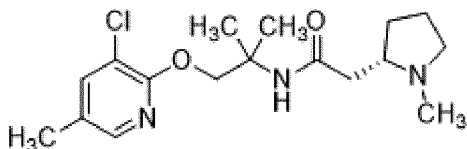
[0666] К раствору (*S*)-*N*-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамида (25,0 мг, 0,117 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли гидрид натрия (60% масс., 7,0 мг, 0,175 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. Далее добавляли 7-хлорфуоро[2,3-*c*]пиридин (20 мг, 0,128 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, в течение которых добавляли карбонат цезия (54 мг, 0,166 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем гасили водной 1 N HCl (0,15 мл). Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-70% вода/ACN в воде (основной режим). Чистые фракции объединяли и сушили в испарителе GeneVac™ с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (1,1 мг, 2,8%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 332,2.

[0667] ПРИМЕР 123: (*S*)-*N*-(2-метил-1-(пиридин-2-илокси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



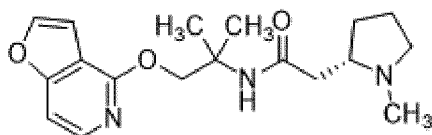
[0668] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 122, используя 2-фторпиридин (12,5 мг, 0,128 ммоль), и получали в виде бледно-желтого твердого вещества (23,5 мг, 69%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 292,2.

[0669] ПРИМЕР 124: (*S*)-*N*-(1-((3-хлор-5-метилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



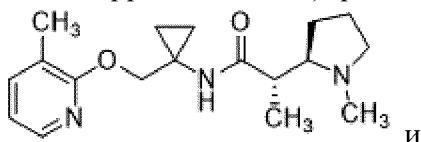
[0670] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 122, используя 2,3-дихлор-5-метилпиридин (20,8 мг, 0,128 ммоль), и получали в виде бледно-желтого твердого вещества (16,6 мг, 42%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 1,32 (д, $J=2,3$ Гц, 6 H), 1,37-1,47 (м, 1 H), 1,53-1,61 (м, 2 H), 1,71-1,78 (м, 1 H), 2,01-2,07- (м, 2 H), 2,16 (с, 3 H), 2,21 (с, 3 H), 2,22-2,36 (м, 2 H), 2,84-2,88 (м, 1 H), 4,32-4,41 (м, 2 H), 7,73 (с, 1H), 7,89 (с, 1 H), 7,91 (дд, $J=2,1$, 0,8 Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 340,2.

[0671] ПРИМЕР 125: (*S*)-*N*-(1-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-илокси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

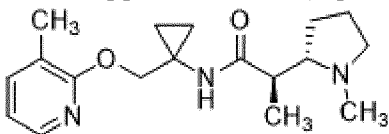


[0672] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 122, используя 4-хлорфуоро[3,2-*c*]пиридин (19,7 мг, 0,128 ммоль) и получали в виде бледно-желтого твердого вещества (5 мг, 13%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 332,2.

[0673] ПРИМЕР 126: (*S*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид



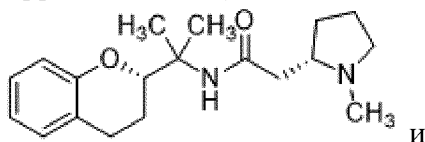
[0674] ПРИМЕР 127: (*R*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид



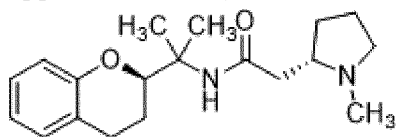
[0675] В круглодонную колбу, содержащую гидрохлорид 2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропановой кислоты (70 мг, 361 мкмоль) и 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропанамин (90 мг, 505 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл), добавляли НАТУ (206 мг, 542 мкмоль) и DIPEA (315 мкл, 1,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов, а затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме.

Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 10 мкм, ID 25 мм x 150 мм), используя градиент 40-70% воды (с 0,05% NH₄OH) в ACN. Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение в виде смеси (*S*, *R*)- и (*R*, *S*)-энантиомеров, объединяли и лиофилизировали с получением желтого масла (39,0 мг, 32%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,76-0,84 (м, 2 H), 0,88-0,97 (м, 2 H), 1,10 (д, *J*=7,0 Гц, 3 H), 1,47 (уш. с, 1 H), 1,65 (уш. д, *J*=6,8 Гц, 2 H), 1,79-1,93 (м, 1 H), 2,20 (с, 5 H), 2,34 (с, 3 H), 2,54 (уш. дд, *J*=7,2, 3,4 Гц, 1 H), 3,12 (уш. с, 1 H), 4,34-4,47 (м, 2 H), 6,76 (дд, *J*=7,2, 5,1 Гц, 1 H), 7,36 (д, *J*=7,0 Гц, 1 H), 7,94 (дд, *J*=4,9, 1,4 Гц, 1 H), 9,11 (уш. с, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 318,3. Энантиомеры (35 мг) разделяли с помощью препаративной СФХ (Daicel ChiralCel OD-H, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу 25% MeOH (с 0,1% NH₄OH) в CO₂. Стереохимические конфигурации энантиомеров произвольно присваивали.

[0676] ПРИМЕР 128: *N*-(2-((*S*)-хроман-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

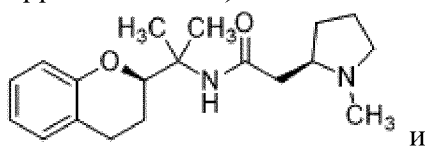


[0677] ПРИМЕР 129: *N*-(2-((*R*)-хроман-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

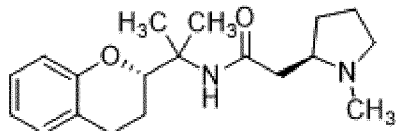


[0678] К раствору (*S*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусной кислоты (6,4 мг, 0,044 ммоль) и НАТУ (16,9 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (0,44 мл) добавляли DIPEA (19,4 мкл, 0,111 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Далее добавляли 2-(хроман-2-ил)пропан-2-амин (10 мг, 0,044 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-70% вода/ACN в воде (основной режим), с получением указанных в заголовке диастереомеров. Элюированному ранее диастереомеру произвольно присваивали структуру (*S*, *S*)-диастереомера и получали в виде белой пленки (3,5 мг, 25%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,45 (д, *J*=8,2 Гц, 6 H), 1,58-1,74 (м, 2 H), 1,75-1,84 (м, 2 H), 2,00-2,12 (м, 2 H), 2,25-2,36 (м, 2 H), 2,38 (с, 3 H), 2,43-2,51 (м, 1 H), 2,57-2,68 (м, 1 H), 2,76-2,93 (м, 2 H), 3,02-3,10 (м, 1 H), 4,33 (дд, *J*=11,5, 1,8 Гц, 1 H), 6,75 (дд, *J*=8,5, 1,1 Гц, 1 H), 6,80 (тд, *J*=7,4, 1,1 Гц, 1 H), 6,99-7,09 (м, 2 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 317,30. Элюированному позже диастереомеру произвольно присваивали структуру (*R*, *S*)-диастереомера и получали в виде белой пленки (2,3 мг, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,45 (д, *J*=5,0 Гц, 6 H), 1,62-1,92 (м, 4 H), 1,99-2,14 (м, 2 H), 2,20-2,30 (м, 1 H), 2,34 (с, 3 H), 2,35-2,44 (м, 2 H), 2,50-2,60 (м, 1 H), 2,77-2,94 (м, 2 H), 2,99-3,08 (м, 1 H), 4,29 (дд, *J*=11,4, 1,8 Гц, 1 H), 6,75 (дд, *J*=8,5, 1,1 Гц, 1 H), 6,81 (тд, *J*=7,4, 1,1 Гц, 1 H), 7,00-7,09 (м, 2 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 317,30.

[0679] ПРИМЕР 130: *N*-(2-((*R*)-хроман-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид

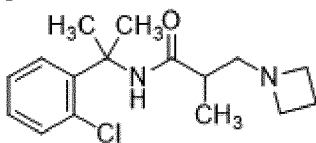


[0680] ПРИМЕР 131: *N*-(2-((*S*)-хроман-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



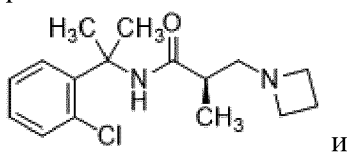
[0681] Указанные в заголовке диастереомеры получали, как ПРИМЕР 128 и ПРИМЕР 129, используя (*R*)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту (6,4 мг, 0,044 ммоль) и 2-(хроман-2-ил)пропан-2-амин (10 мг, 0,044 ммоль). Элюированному ранее диастереомеру произвольно присваивали структуру (*R, R*)-диастереомера и получали в виде белой пленки (3,4 мг, 24%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,45 (д, $J=8,4$ Гц, 6 H), 1,56-1,73 (м, 2 H), 1,74-1,86 (м, 2 H), 2,00-2,12 (м, 2 H), 2,25-2,35 (м, 2 H), 2,37 (с, 3 H), 2,42-2,50 (м, 1 H), 2,61 (уш. дд, $J=6,2, 5,2$ Гц, 1 H), 2,76-2,95 (м, 2 H), 3,01-3,10 (м, 1 H), 4,32 (дд, $J=11,4, 1,8$ Гц, 1 H), 6,75 (дд, $J=8,6, 1,1$ Гц, 1 H), 6,80 (тд, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1 H), 6,99-7,08 (м, 2 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,30. Элюированному позже диастереомеру произвольно присваивали структуру (*S, R*)-диастереомера и получали в виде белой пленки (3,7 мг, 26%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,45 (д, $J=4,9$ Гц, 6 H), 1,61-1,75 (м, 2 H), 1,75-1,94 (м, 2 H), 2,01-2,13 (м, 2 H), 2,24-2,35 (м, 1 H), 2,37 (с, 3 H), 2,38-2,46 (м, 2 H), 2,52-2,66 (м, 1 H), 2,76-2,95 (м, 2 H), 3,02-3,10 (м, 1 H), 4,30 (дд, $J=11,5, 1,8$ Гц, 1 H), 6,75 (дд, $J=8,6, 1,2$ Гц, 1 H), 6,81 (тд, $J=7,4, 1,2$ Гц, 1 H), 7,01-7,08 (м, 2 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,30.

[0682] ПРИМЕР 132: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид

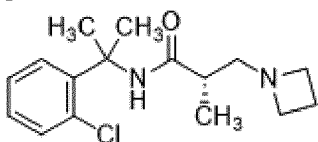


[0683] В сосуд, оснащенный магнитным перемешивающим элементом, добавляли *N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)метакриламид (825,5 мг, 3,47 ммоль) и азетидин (2,34 мл, 34,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 часов. Воду добавляли до образования осадка. Твердое вещество собирали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (770,7 мг, 75%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,04 (д, $J=6,8$ Гц, 3 H), 1,75 (с, 3 H), 1,81 (с, 3 H), 2,08 (квин., $J=7,1$ Гц, 2 H), 2,34-2,45 (м, 2 H), 2,60-2,69 (м, 1 H), 3,23-3,30 (м, 4 H), 7,15-7,23 (м, 1 H), 7,27 (тд, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1 H), 7,33 (дд, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1 H), 7,56 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1 H); ИЭР-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,3.

[0684] ПРИМЕР 133: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид

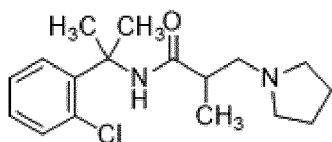


[0685] ПРИМЕР 134: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



[0686] Указанные в заголовке энантимеры 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид (ПРИМЕР 132, 770 мг, 2,61 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ (Daicel ChiralPak AD, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу 15% EtOH (с 0,1% NH₄OH) в CO₂, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим). Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера (210,2 мг, 27%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера (239,4 мг, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,02 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,73 (с, 3 H), 1,78 (с, 3 H), 2,06 (квин., *J*=7,1 Гц, 2 H), 2,31-2,43 (м, 2 H), 2,57-2,68 (м, 1 H), 3,21-3,27 (м, 4 H), 7,13-7,20 (м, 1 H), 7,21-7,28 (м, 1 H), 7,31 (дд, *J*=7,8, 1,5 Гц, 1 H), 7,54 (дд, *J*=8,0, 1,7 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 295,20.

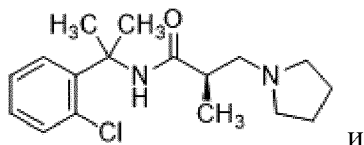
[0687] ПРИМЕР 135: *N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид



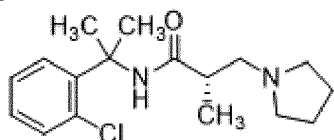
[0688] В сосуд, оснащенный магнитным перемешивающим элементом, добавляли *N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)метакриламид (875,9 мг, 3,68 ммоль) и пирролидин (4,57 мл, 55,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в метанол и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая MeOH. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим). Фракции, содержащие желаемый продукт, упаривали, переносили в метанол и фильтровали через смолу Agilent Stratospheres SPE (PL-HCO₃ MP) для удаления ТФУ. Фильтрат упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (505,7 мг, 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,26 (д, *J*=7,2 Гц, 3 H), 1,79 (прибл. д, *J*=1,8 Гц, 6 H), 1,90-2,03 (м, 2 H), 2,04-2,18 (м, 2 H), 2,88 (дкд, *J*=9,4, 7,1, 4,6 Гц, 1 H), 2,93-3,03 (м, 1 H), 3,04-

3,14 (м, 2 H), 3,36-3,42 (м, 1 H), 3,50-3,61 (м, 2 H), 7,17-7,24 (м, 1 H), 7,28 (тд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1 H), 7,34 (дд, $J=7,8$, 1,5 Гц, 1 H), 7,56 (дд, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1 H), 8,52 (уш. с, 1 H); ИЭР-МС $[M+H]^+$ 309,30.

[0689] ПРИМЕР 136: (*R*)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид

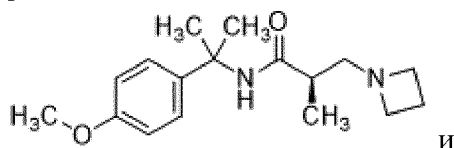


[0690] ПРИМЕР 137: (*S*)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид

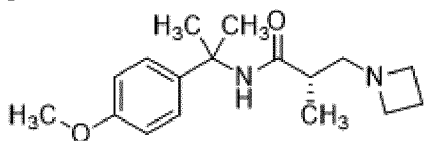


[0691] Указанные в заголовке энантимеры *N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид (ПРИМЕР 135, 505,7 мг, 1,64 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ (Whelk O1(*S*, *S*), 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу 45% изопропанола (с 0,1% NH_4OH) в CO_2 , а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим). Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера (107,2 мг, 21%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера (30,6 мг, 6,0%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,05 (д, $J=7,0$ Гц, 3 H), 1,74 (с, 3 H), 1,75-1,82 (м, 7 H), 2,40 (дд, $J=12,1$, 5,1 Гц, 1 H), 2,47-2,64 (м, 5 H), 2,73 (дд, $J=12,0$, 9,0 Гц, 1 H), 7,13-7,20 (м, 1 H), 7,24 (тд, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1 H), 7,31 (дд, $J=7,8$, 1,4 Гц, 1 H), 7,55 (дд, $J=8,0$, 1,7 Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 309,30.

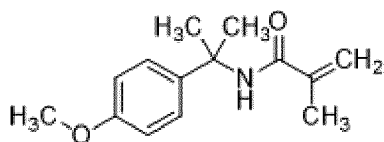
[0692] ПРИМЕР 138: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



[0693] ПРИМЕР 139: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



[0694] СТАДИЯ А: *N*-(2-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)метакриламид

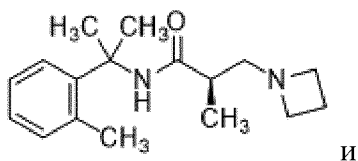


[0695] К смеси гидрохлорида 2-(4-метоксифенил)пропан-2-амина (0,500 г, 2,48 ммоль), метакриловой кислоты (0,213 мл, 2,48 ммоль) и Et₃N (1,04 мл, 7,44 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (1,414 г, 3,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи а затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью автоматизированной колоночной флэш-хроматографии с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г) в виде смеси целевого продукта и неизвестного промежуточного соединения, которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 234,3.

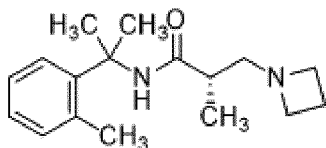
[0696] СТАДИЯ В: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид и (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид

[0697] К раствору неочищенного *N*-(2-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)метакриламида (1,0 г) в метаноле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли азетидин (1,44 мл, 21,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в микроволновом реакторе в течение 2 часов, а затем концентрировали и очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-100% EtOAc в смеси гептанов. Указанные в заголовке энантимеры разделяли с помощью препаративной СФХ (ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу iPrOH (с 0,1% NH₄OH) в CO₂, а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим) с получением ТФУ соли каждого энантиомера. Элюированному ранее соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера (17 мг, 2,6%), и элюированному позже соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера (33 мг, 5,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м. д. 1,19 (д, *J*=7,2 Гц, 3 Н), 1,61 (с, 3 Н), 1,66 (с, 3 Н), 2,26-2,41 (м, 1 Н), 2,47-2,61 (м, 1 Н), 2,54-2,61 (м, 1 Н), 2,67-2,77 (м, 1 Н), 3,11 (дд, *J*=12,8, 4,5 Гц, 1 Н), 3,37 (дд, *J*=12,8, 8,8 Гц, 1 Н), 3,73-3,78 (м, 3 Н), 3,98-4,18 (м, 4 Н), 6,81-6,88 (м, 2 Н), 7,26-7,33 (м, 2 Н); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 291,4.

[0698] ПРИМЕР 140: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метил-*N*-(2-(*o*-толил)пропан-2-ил)пропанамид

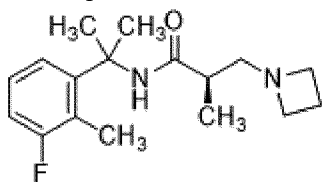


[0699] ПРИМЕР 141: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метил-*N*-(2-(*o*-толил)пропан-2-ил)пропанамид



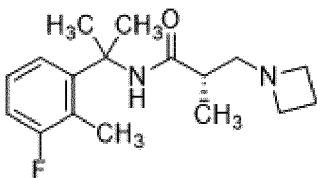
[0700] Указанные в заголовке энантимеры получали, как ПРИМЕР 138 и ПРИМЕР 139, используя 2-(*o*-толил)пропан-2-амин гидрохлорид (1,00 г, 5,39 ммоль), но без окончательной повторной очистки ВЭЖХ. Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (165 мг, 11%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (152 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,22 (д, *J*=7,2 Гц, 3 H), 1,67-1,79 (м, 6 H), 2,29-2,42 (м, 1 H), 2,46-2,64 (м, 4 H), 2,69-2,80 (м, 1 H), 3,14 (дд, *J*=12,9, 4,7 Гц, 1 H), 3,38 (дд, *J*=12,9, 8,5 Гц, 1 H), 4,02-4,21 (м, 4 H), 7,08-7,20 (м, 3 H), 7,41 (д, *J*=6,9 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 275,4.

[0701] ПРИМЕР 142: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



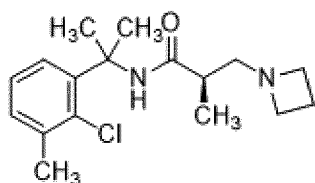
и

[0702] ПРИМЕР 143: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



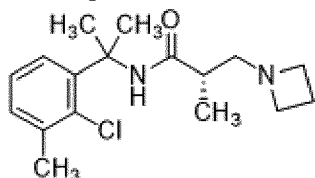
[0703] Указанные в заголовке энантимеры получали, как ПРИМЕР 138 и ПРИМЕР 139, используя 2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-амин (1,30 г, 7,77 ммоль), но без окончательной повторной очистки ВЭЖХ. Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (258 мг, 11%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (237 мг, 10%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,05 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,70 (с, 3 H), 1,74 (с, 3 H), 2,05-2,12 (м, 2 H), 2,35-2,43 (м, 5 H), 2,65 (уш. д, *J*=3,9 Гц, 1 H), 3,22-3,31 (м, 4 H), 6,92 (т, *J*=8,6 Гц, 1 H), 7,11-7,17 (м, 1 H), 7,24 (д, *J*=8,0 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 293,0.

[0704] ПРИМЕР 144: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



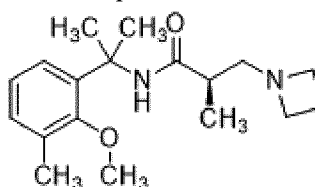
и

[0705] ПРИМЕР 145: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



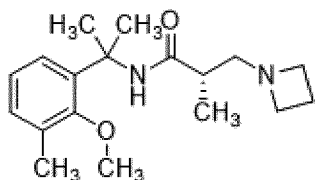
[0706] Указанные в заголовке энантимеры получали, как ПРИМЕР 138 и ПРИМЕР 139, используя 2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-амин (2,00 г, 10,9 ммоль), но без окончательной повторной очистки ВЭЖХ. Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (324 мг, 10%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру(*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (327 мг, 10%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,04 (д, $J=6,8$ Гц, 3 Н), 1,76 (с, 3 Н), 1,81 (с, 3 Н), 2,05-2,13 (м, 2 Н), 2,35-2,42 (м, 5 Н), 2,53-2,74 (м, 1 Н), 3,24-3,27 (м, 1 Н), 3,25-3,32 (м, 3 Н), 7,13-7,21 (м, 2 Н), 7,41 (дд, $J=7,3, 2,1$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,0.

[0707] ПРИМЕР 146: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



и

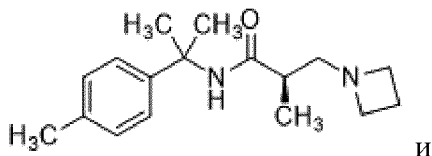
[0708] ПРИМЕР 147: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



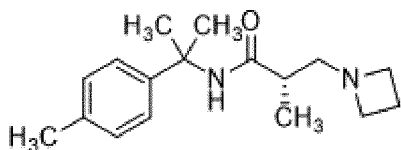
[0709] Указанные в заголовке энантимеры получали, как ПРИМЕР 138 и ПРИМЕР 139, используя 2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-амин гидрохлорид (2,00 г, 9,27 ммоль), но без окончательной повторной очистки ВЭЖХ. Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде красно-коричневого твердого вещества (720 мг, 26%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде красно-коричневого твердого вещества (681 мг, 24%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,06 (д, $J=6,6$ Гц, 3 Н), 1,71 (с, 3 Н), 1,76 (с, 3 Н), 2,08 (квин.,

$J=7,1$ Гц, 2 Н), 2,31 (с, 3 Н), 2,34-2,45 (м, 2 Н), 2,54-2,71 (м, 1 Н), 3,23-3,31 (м, 4 Н), 3,79 (с, 3 Н), 6,93 (т, $J=7,7$ Гц, 1 Н), 7,07 (дд, $J=7,5$, 0,9 Гц, 1 Н), 7,22 (дд, $J=7,9$, 1,2 Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 305,2.

[0710] ПРИМЕР 148: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метил-*N*-(2-(*n*-толил)пропан-2-ил)пропанамид

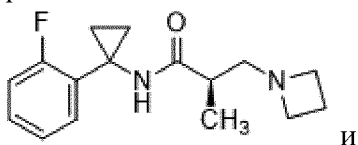


[0711] ПРИМЕР 149: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метил-*N*-(2-(*n*-толил)пропан-2-ил)пропанамид

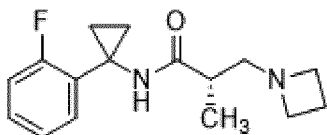


[0712] Указанные в заголовке энантимеры получали, как ПРИМЕР 138 и ПРИМЕР 139, используя гидрохлорид 2-(*n*-толил)пропан-2-амина (2,00 г, 10,8 ммоль), но без окончательной повторной очистки ВЭЖХ. Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (871 мг, 29%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру(*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (864 мг, 29%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,06 (д, $J=6,8$ Гц, 3 Н), 1,61 (с, 3 Н), 1,66 (с, 3 Н), 2,09 (квин., $J=7,1$ Гц, 2 Н), 2,30 (с, 3 Н), 2,35-2,45 (м, 2 Н), 2,67 (д, $J=3,5$ Гц, 1 Н), 3,23-3,31 (м, 4 Н), 7,11 (д, $J=7,9$ Гц, 2 Н), 7,28 (д, $J=7,6$ Гц, 2 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 275,1.

[0713] ПРИМЕР 150: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(2-фторфенил)циклопропил)-2-метилпропанамид



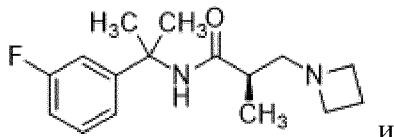
[0714] ПРИМЕР 151: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(2-фторфенил)циклопропил)-2-метилпропанамид



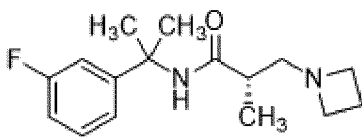
[0715] Указанные в заголовке энантимеры получали, как ПРИМЕР 138 и ПРИМЕР 139, используя гидрохлорид 1-(2-фторфенил)циклопропан-1-амина (0,809 г, 4,31 ммоль), но без окончательной повторной очистки ВЭЖХ. Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (393 мг, 33%), а второму элюируемому соединению с помощью

СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (380 мг, 32%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 0,99 (д, $J=7,1$ Гц, 3 Н), 1,08-1,19 (м, 4 Н), 2,08 (квин., $J=7,0$ Гц, 3 Н), 2,32 (дд, $J=12,0$, 3,8 Гц, 1 Н), 2,48 (уш. д, $J=10,4$ Гц, 1 Н), 3,12-3,25 (м, 4 Н), 6,97 (т, $J=9,4$ Гц, 1 Н), 7,05 (т, $J=7,3$ Гц, 1 Н), 7,15-7,21 (м, 1 Н), 7,57 (тд, $J=7,7$, 1,8 Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,0.

[0716] ПРИМЕР 152: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид

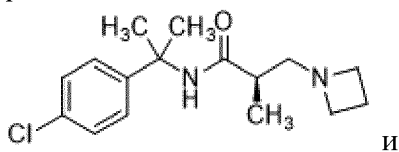


[0717] ПРИМЕР 153: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид

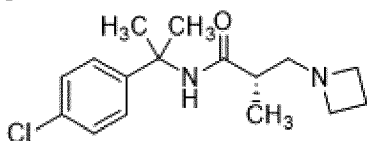


[0718] Указанные в заголовке энантиомеры получали, как ПРИМЕР 138 и ПРИМЕР 139, используя гидрохлорид 2-(3-фторфенил)пропан-2-амина (1,00 г, 5,27 ммоль), но без окончательной повторной очистки ВЭЖХ. Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (0,215 г, 30%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (0,243 г, 34%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,08 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н), 1,69 (д, $J=0,9$ Гц, 6 Н), 2,07-2,16 (м, 2 Н), 2,24 (дкд, $J=10,5$, 7,0, 3,6 Гц, 1 Н), 2,47 (дд, $J=12,2$, 3,6 Гц, 1 Н), 2,64-2,73 (м, 1 Н), 3,23-3,40 (м, 4 Н), 6,91 (тдд, $J=8,3$, 8,3, 2,6, 1,0 Гц, 1 Н), 7,09-7,21 (м, 2 Н), 7,25-7,32 (м, 1 Н), 8,88 (уш. с, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,4.

[0719] ПРИМЕР 154: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



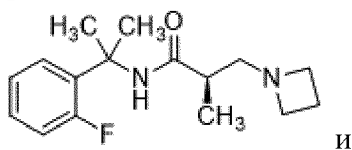
[0720] ПРИМЕР 155: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



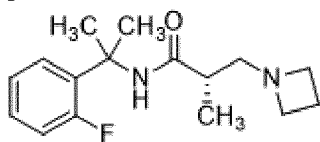
[0721] Указанные в заголовке энантиомеры получали, как ПРИМЕР 138 и ПРИМЕР 139, используя гидрохлорид 2-(4-хлорфенил)пропан-2-амина (1,00 г, 4,85 ммоль), но с ВЭЖХ (кислотный режим) повторной очисткой только второго элюируемого энантиомера.

Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (0,157 г, 34%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера. ТФУ соль (*S*)-энантиомера получали в виде бесцветного масла (0,140 г, 30%) и. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 0,97 (д, $J=7,2$ Гц, 3 Н), 1,58 (д, $J=1,8$ Гц, 6 Н), 2,00 (квин., $J=7,0$ Гц, 2 Н), 2,09 (дкд, $J=10,4, 7,1, 3,6$ Гц, 1 Н), 2,35 (дд, $J=12,1, 3,7$ Гц, 1 Н), 2,56 (дд, $J=12,1, 10,2$ Гц, 1 Н), 3,09-3,27 (м, 4 Н), 7,15-7,29 (м, 4 Н), 8,82 (уш. с, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,3.

[0722] ПРИМЕР 156: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид

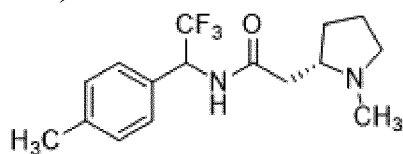


[0723] ПРИМЕР 157: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



[0724] Указанные в заголовке энантиомеры получали, как ПРИМЕР 138 и ПРИМЕР 139, используя 2-(2-фторфенил)пропан-2-амин (0,880 г, 5,74 ммоль), но без окончательной повторной очистки ВЭЖХ. Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (0,328 г, 21%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (0,259 г, 16%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 1,05 (д, $J=7,3$ Гц, 3 Н), 1,76 (с, 6 Н), 2,02-2,24 (м, 3 Н), 2,42 (дд, $J=12,0, 3,8$ Гц, 1 Н), 2,65 (дд, $J=12,0, 9,9$ Гц, 1 Н), 3,20-3,34 (м, 4 Н), 6,99 (ддд, $J=12,6, 8,1, 1,4$ Гц, 1 Н), 7,06-7,13 (м, 1 Н), 7,16-7,24 (м, 1 Н), 7,40 (тд, $J=8,2, 1,8$ Гц, 1 Н), 9,05 (уш. с, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,4.

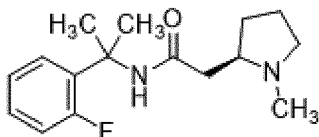
[0725] ПРИМЕР 158: 2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этил)ацетамид



[0726] К раствору 2-((*S*)-пирролидин-2-ил)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этил)ацетамида (50 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (1 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли Et_3N (51 мг, 0,50 ммоль) и формальдегид (41 мг, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Далее одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (106 мг, 0,499 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

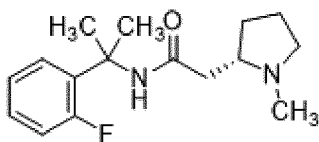
при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 20-30% ACN в воде (кислотный режим). Чистые фракции объединяли и выпаривали с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения. в виде прозрачного масла (38 мг, 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,67-1,88 (м, 1 H), 1,92-2,19 (м, 2 H), 2,28-2,40 (м, 4 H), 2,78-2,99 (м, 5 H), 3,08-3,21 (м, 1 H), 3,62-3,77 (м, 2 H), 5,63-5,74 (м, 1 H), 7,19-7,27 (м, 2 H), 7,32-7,39 (м, 2 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 315,4.

[0727] ПРИМЕР 159: (*R*)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0728] К раствору ТФУ соли (*R*)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамида (30 мг, 0,079 ммоль) в ДХМ (793 мкл) добавляли Et₃N (33,2 мкл, 0,238 ммоль) и водный формальдегид (37% масс., 17,7 мкл, 0,238 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Далее одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (52,0 мг, 0,238 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли MeOH и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®. Фильтрат очищали ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим). Содержащие продукт фракции выпаривали с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, 96%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,75 (прибл. д, *J*=12,3 Гц, 6 H), 1,84-1,96 (м, 1 H), 1,97-2,08 (м, 1 H), 2,09-2,21 (м, 1 H), 2,24-2,36 (м, 1 H), 2,64 (дд, *J*=15,4, 5,4 Гц, 1 H), 2,79 (д, *J*=4,3 Гц, 3 H), 2,81-2,91 (м, 1 H), 3,10 (дд, *J*=15,6, 8,0 Гц, 1 H), 3,54-3,67 (м, 1 H), 3,82-3,93 (м, 1 H), 6,98 (ддд, *J*=12,6, 8,1, 1,4 Гц, 1 H), 7,08-7,13 (м, 2 H), 7,19-7,25 (м, 1 H), 7,38 (тд, *J*=8,1, 1,6 Гц, 1 H), 12,02-12,28 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z [M+H]⁺ 279,2.

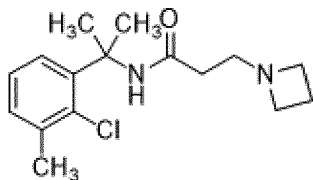
[0729] ПРИМЕР 160: (*S*)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0730] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 159, используя (*S*)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид (150 мг, 0,396 ммоль), Et₃N (166 мкл, 1,19 ммоль), водный формальдегид (37% масс., 89 мкл, 1,19 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (260 мг, 1,19 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (105 мг, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,75 (прибл. д, *J*=13,0 Гц, 6 H), 1,85-1,97 (м, 1 H), 1,97-2,08 (м, 1 H), 2,10-2,22 (м, 1 H), 2,24-2,36 (м, 1 H), 2,62 (дд, *J*=15,3, 5,3 Гц, 1 H), 2,78 (д, *J*=3,8 Гц, 3 H), 2,80-2,90 (м, 1 H), 3,11 (дд, *J*=15,3, 8,0 Гц, 1 H),

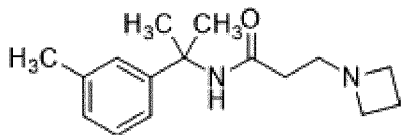
3,60 (дк, $J=14,4$, 7,4 Гц, 1 Н), 3,83-3,93 (м, 1 Н), 6,98 (ддд, $J=12,6$, 8,1, 1,4 Гц, 1 Н), 7,10 (тд, $J=7,6$, 1,4 Гц, 2 Н), 7,18-7,25 (м, 1 Н), 7,38 (тд, $J=8,2$, 1,6 Гц, 1 Н), 12,34-12,49 (м, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 279,4.

[0731] ПРИМЕР 161: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)пропанамид



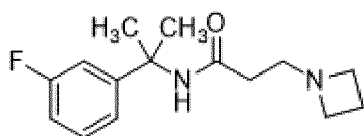
[0732] К смеси гидрохлорида 2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-амина (0,080 г, 0,36 ммоль), 3-(азетидин-1-ил)пропаноата лития (0,049 г, 0,36 ммоль) и Et_3N (0,203 мл, 1,45 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,207 г, 0,545 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, а затем непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% АСН в воде (кислотный режим) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (0,061 г, 57%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,76 (с, 6 Н), 2,31-2,40 (м, 4 Н), 2,51-2,60 (м, 3 Н), 3,33-3,37 (м, 2 Н), 3,98-4,07 (м, 2 Н), 4,12-4,20 (м, 2 Н), 7,14-7,21 (м, 2 Н), 7,40 (дд, $J=6,9$, 2,6 Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 295,3.

[0733] ПРИМЕР 162: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(*m*-толил)пропан-2-ил)пропанамид



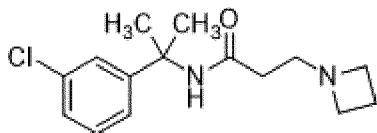
[0734] К смеси гидрохлорида 2-(*m*-толил)пропан-2-амина (0,058 г, 0,39 ммоль), 3-(азетидин-1-ил)пропаноата лития (0,050 г, 0,39 ммоль) и Et_3N (0,216 мл, 1,55 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,221 г, 0,581 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% АСН в воде (кислотный режим) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,088 г, 63%). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,63 (с, 6 Н), 2,26-2,41 (м, 4 Н), 2,43-2,59 (м, 3 Н), 3,31-3,37 (м, 2 Н), 3,93-4,04 (м, 2 Н), 4,09-4,21 (м, 2 Н), 7,01 (д, $J=6,2$ Гц, 1 Н), 7,12-7,22 (м, 3 Н); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 261,4.

[0735] ПРИМЕР 163: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)пропанамид



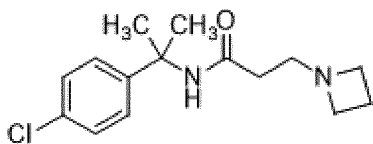
[0736] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 162, используя 2-(3-фторфенил)пропан-2-амин (0,059 г, 0,39 ммоль), и получали в виде желтого масла (0,034 г, 39%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,64 (с, 6 H), 2,32-2,45 (м, 1 H), 2,49-2,65 (м, 3 H), 3,35-3,41 (м, 2 H), 3,99-4,10 (м, 2 H), 4,14 -4,24 (м, 2 H), 6,93 (т, $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,11 (д, $J=10,9$ Гц, 1 H), 7,20 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7,32 (тд, $J=8,0$, 6,1 Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265,4.

[0737] ПРИМЕР 164: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-хлорфенил)пропан-2-ил)пропанамид



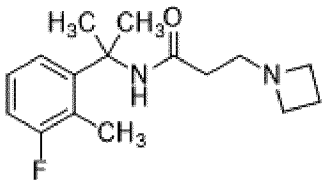
[0738] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 162, используя 2-(3-хлорфенил)пропан-2-амин (0,080 г, 0,39 ммоль), и получали в виде желтого масла (0,042 г, 34%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,63 (с, 6 H), 2,36 (дтт, $J=11,8$, 9,6, 4,9 Гц, 1 H), 2,49-2,65 (м, 3 H), 3,34-3,40 (м, 2 H), 3,99-4,09 (м, 2 H), 4,13-4,24 (м, 2 H), 7,18-7,22 (м, 1 H), 7,26-7,34 (м, 2 H), 7,38 (т, $J=1,6$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281,3.

[0739] ПРИМЕР 165: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)пропанамид



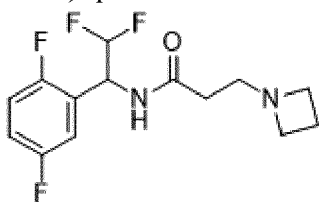
[0740] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 162, используя 2-(4-хлорфенил)пропан-2-амин (0,080 г, 0,39 ммоль) и получали в виде желтого масла (0,022 г, 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,63 (с, 6 H), 2,32-2,44 (м, 1 H), 2,49-2,63 (м, 3 H), 3,37 (т, $J=6,6$ Гц, 2 H), 3,99-4,10 (м, 2 H), 4,13-4,24 (м, 2 H), 7,25-7,33 (м, 2 H), 7,33-7,39 (м, 2 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281,3.

[0741] ПРИМЕР 166: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)пропанамид

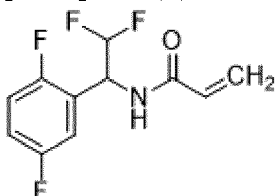


[0742] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 162, используя гидрохлорид 2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-амина (0,079 г, 0,39 ммоль) и получали в виде желтого масла (4,9 мг, 5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 1,71 (с, 6 H), 2,34 (д, $J=3,0$ Гц, 4 H), 2,48-2,60 (м, 3 H), 3,34-3,38 (м, 2 H), 4,00-4,10 (м, 2 H), 4,13-4,23 (м, 2 H), 6,93 (т, $J=8,7$ Гц, 1 H), 7,15 (тд, $J=7,9$, 6,3 Гц, 1 H), 7,20-7,26 (м, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279,4.

[0743] ПРИМЕР 167: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид



[0744] СТАДИЯ А: *N*-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)акриламид

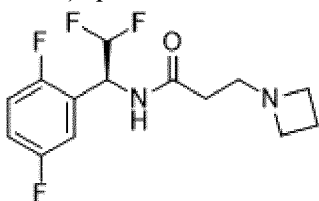


[0745] К смеси акриловой кислоты (0,355 мл, 5,18 ммоль), 1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтан-1-амин (1,00 г, 5,18 ммоль) и DIPEA (3,62 мл, 20,7 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (2,95 г, 7,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, а затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали и очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-60% EtOAc в смеси гептанов, с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, 86%). ИЭР-МС $[M+H]^+$ 248,3.

[0746] СТАДИЯ В: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид

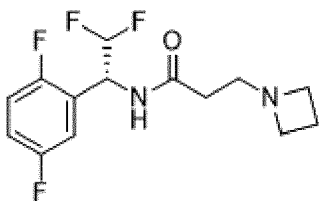
[0747] Смесь *N*-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)акриламида (1,10 г, 4,45 ммоль) и азетидина (0,600 мл, 8,90 ммоль) в MeOH (5 мл) и воде (5 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-40% EtOAc (с 2% Et₃N) в смеси гептанов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,789 г, 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 2,07 (квин., $J=7,2$ Гц, 2 H), 2,35 (тд, $J=7,1$, 1,8 Гц, 2 H), 2,71 (тд, $J=7,1$, 2,1 Гц, 2 H), 3,20-3,28 (м, 4 H), 5,69 (тд, $J=14,1$, 3,1 Гц, 1 H), 5,99 (д, $J=3,0$ Гц, 1 H), 6,27 (д, $J=3,0$ Гц, 1 H), 6,13 (д, $J=3,1$ Гц, 1 H), 7,09-7,20 (м, 2 H), 7,27 (ддд, $J=8,8$, 5,6, 3,0 Гц, 1 H); ИЭР-МС $[M+H]^+$ 305,3.

[0748] ПРИМЕР 168: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид



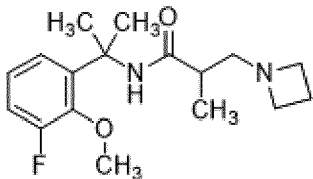
и

[0749] ПРИМЕР 169: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид



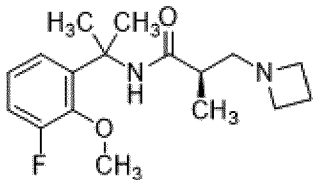
[0750] Указанные в заголовке энантиомеры 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамида (ПРИМЕР 167) разделяли с помощью препаративной СФХ (ChiralPak AS, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), а затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 20-80% вода/ACN в воде (основной режим). Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера (13,3 мг), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера (31,2 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,98 (квин., *J*=7,2 Гц, 2 H), 2,23 (тд, *J*=7,2, 2,0 Гц, 2 H), 2,60 (тд, *J*=7,2, 1,8 Гц, 2 H), 3,10-3,18 (м, 4 H), 5,55 (тд, *J*=14,1, 3,1 Гц, 1 H), 5,85-6,18 (м, 1 H), 6,96-7,22 (м, 3 H); ИЭР-МС [M+H]⁺ 305,30.

[0751] ПРИМЕР 170: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



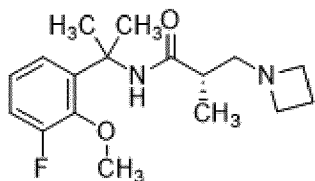
[0752] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 167, используя гидрохлорид 2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-амина (0,600 г, 2,73 ммоль), метакриловую кислоту (0,235 мл, 2,73 ммоль), DIPEA (1,91 мл, 10,9 ммоль) и НАТУ (1,56 г, 4,10 ммоль) в ДМФА и градиент 40-100% EtOAc в смеси гептанов для очистки на СТАДИИ В, и получали в виде белого твердого вещества (520 мг, 62% за две стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 1,06 (д, *J*=6,6 Гц, 3 H), 1,70 (с, 3 H), 1,75 (с, 3 H), 2,09 (квин., *J*=7,1 Гц, 2 H), 2,36-2,44 (м, 2 H), 2,62-2,70 (м, 1 H), 3,24-3,31 (м, 4 H), 3,95 (д, *J*=2,5 Гц, 3 H), 6,94-7,04 (м, 2 H), 7,17 (д, *J*=7,4 Гц, 1 H); ИЭР-МС [M+H]⁺ 309,4.

[0753] ПРИМЕР 171: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



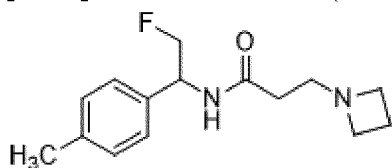
и

[0754] ПРИМЕР 172: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид



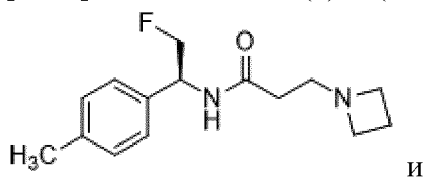
[0755] Указанные в заголовке энантимеры 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамида (ПРИМЕР 170, 520 мг, 1,69 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ (ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу 30% EtOH (с 0,1% NH₄OH) в CO₂. Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера (137,1 мг, 26%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера (132,1 мг, 25%). ИЭР-МС [M+H]⁺ 309,2.

[0756] ПРИМЕР 173: 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-фтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамида



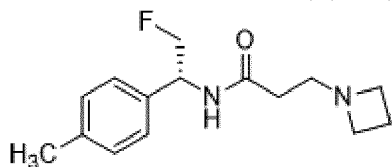
[0757] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 167, используя гидрохлорид 2-фтор-1-(*n*-толил)этан-1-амина (1,00 г, 5,27 ммоль), акриловую кислоту (0,362 мл, 5,27 ммоль), DIPEA (3,68 мл, 21,1 ммоль) и НАТУ (2,41 г, 6,33 ммоль) в DMA (20 мл) и градиент 40-100% EtOAc в смеси гептанов для очистки на СТАДИИ В, и получали в виде белого твердого вещества (221 мг, 16% за две стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 2,10 (квин., *J*=7,2 Гц, 2 H), 2,28-2,38 (м, 5 H), 2,73 (тд, *J*=7,3, 1,6 Гц, 2 H), 3,24-3,31 (м, 4 H), 4,45-4,54 (м, 1 H), 4,57-4,66 (м, 1 H), 5,13-5,23 (м, 1 H), 7,15-7,27 (м, 4 H); ИЭР-МС [M+H]⁺ 263,4.

[0758] ПРИМЕР 174: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-фтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамида



и

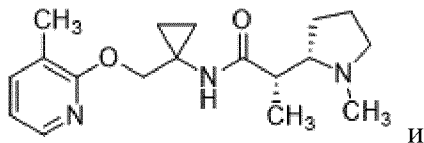
[0759] ПРИМЕР 175: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-фтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамида



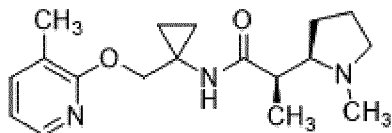
[0760] Указанные в заголовке энантимеры 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-фтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамида (ПРИМЕР 173, 221 мг, 0,836 ммоль) разделяли с помощью препаративной СФХ (Whelk O1(S, S), 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу 40% EtOH (с 0,1% NH₄OH) в CO₂. Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера (88,5 мг, 40%), а второму элюируемому

соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера (86,7 мг, 39%). ИЭР-МС $[M+H]^+$ 265,0.

[0761] ПРИМЕР 176: (*S*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид

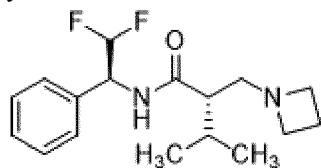


[0762] ПРИМЕР 177: (*R*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид



[0763] В круглодонную колбу, содержащую гидрохлорид 2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропановой кислоты (0,100 г, 516 мкмоль) и 1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропанамин (92,0 мг, 516 мкмоль) в ACN (2 мл), добавляли DIPEA (450 мкл, 2,58 ммоль) и T₃P (50% в EtOAc, 461 мкл, 775 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов, а затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Xtimate™ C18, 10 мкм, ID 50 мм x 250 мм), используя градиент 27-57% воды (с 0,04% NH₄OH+10 mM NH₄HCO₃) в ACN. Содержащие продукт фракции объединяли и лиофилизировали с получением белого полутвердого вещества (22,0 мг, 12%). Указанные в заголовке энантиомеры разделяли с помощью препаративной СФХ (Daicel ChiralCel OD-H, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу 25% MeOH (с 0,1% NH₄OH) в CO₂ с получением указанных в заголовке энантиомеров, стереохимию которых присваивали произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 0,87 (уш. д, *J*=9,0 Гц, 2 H), 0,94-1,00 (м, 2 H), 1,14 (д, *J*=7,3 Гц, 3 H), 1,53-1,60 (м, 1 H), 1,64-1,68 (м, 1 H), 1,90-1,96 (м, 2 H), 2,21 (с, 3 H), 2,25-2,38 (м, 5 H), 2,46-2,56 (м, 1 H), 3,07 (ддд, *J*=9,7, 6,3, 3,8 Гц, 1 H), 4,42 (к, *J*=11,3 Гц, 2 H), 6,76 (дд, *J*=7,2, 5,1 Гц, 1 H), 7,37 (дд, *J*=7,2, 0,9 Гц, 1 H), 7,52 (уш. с, 1 H), 7,91-7,96 (м, 1 H); ИЭР-МС *m/z* $[M+H]^+$ 318,3.

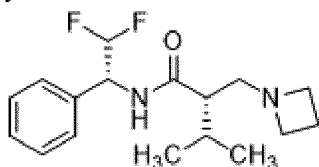
[0764] ПРИМЕР 178: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-((*S*)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)-3-метилбутанамид



[0765] К суспензии (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутановой кислоты, литиевой соли (100 мг, 0,561 ммоль) и гидрохлорида (*S*)-2,2-дифтор-1-фенилэтан-1-амин (130 мг, 0,673 ммоль) в DMA (4 мл) добавляли Et₃N (235 мкл, 1,68 ммоль) с последующим

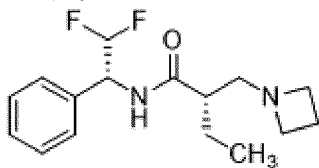
добавлением НАТУ (256 мг, 0,673 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 часов, а затем разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (2×5 мл) с последующим добавлением солевого раствора (5 мл). Органическую фазу собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла, которое очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 30-100% вода/ACN в воде (основной режим). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (48,1 мг, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ м. д. 0,85 (дд, $J=6,6$, 1,4 Гц, 6 Н), 1,95-2,06 (м, 4 Н), 2,43 (дд, $J=11,9$, 3,3 Гц, 1 Н), 2,70 (дд, $J=11,9$, 10,0 Гц, 1 Н), 3,09-3,26 (м, 4 Н), 5,34 (тдд, $J=15,1$, 8,8, 2,9 Гц, 1 Н), 5,88-6,25 (м, 1 Н), 7,31-7,50 (м, 5 Н), 8,63 (уш. д, $J=7,3$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311,4.

[0766] ПРИМЕР 179: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)-3-метилбутанамид



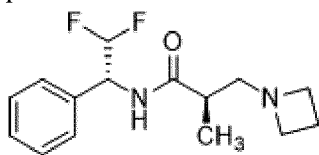
[0767] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 178, используя гидрохлорид (*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтан-1-амин (130 мг, 0,673 ммоль), литиевую соль (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутановой кислоты (100 мг, 0,561 ммоль), НАТУ (256 мг, 0,673 ммоль) и Et_3N (0,235 мл, 1,68 ммоль) в DMA (1,87 мл), и получали в виде белого твердого вещества (83 мг, 48%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ м. д. 0,90 (дд, $J=10,7$, 6,7 Гц, 6 Н), 1,94-1,98 (м, 3 Н), 2,00-2,05 (м, 1 Н), 2,41 (дд, $J=11,7$, 3,51 Гц, 1 Н), 2,65 (дд, $J=11,7$, 10,3 Гц, 1 Н), 3,01-3,10 (м, 2 Н), 3,12-3,23 (м, 2 Н), 5,27-5,50 (м, 1 Н), 5,92-6,28 (м, 1 Н), 7,31-7,50 (м, 5 Н), 8,34 (уш. д, $J=7,5$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311,4.

[0768] ПРИМЕР 180: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)бутанамид



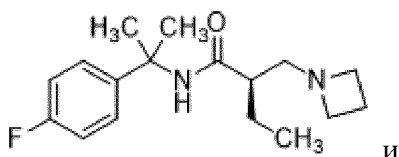
[0769] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 178, используя гидрохлорид (*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтан-1-амин (248 мг, 1,28 ммоль), литиевую соль (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)бутановой кислоты (210 мг, 1,28 ммоль), НАТУ (584 мг, 1,54 ммоль) и Et_3N (0,535 мл, 3,84 ммоль) в DMA (6,4 мл), и получали в виде белого твердого вещества (171 мг, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ м. д. 0,90 (т, $J=7,5$ Гц, 3 Н), 1,39-1,52 (м, 1 Н), 1,54-1,67 (м, 1 Н), 1,99-2,07 (м, 2 Н), 2,16-2,23 (м, 1 Н), 2,40 (дд, $J=11,8$, 4,1 Гц, 1 Н), 2,62 (дд, $J=11,9$, 9,9 Гц, 1 Н), 3,10-3,17 (м, 2 Н), 3,20-3,27 (м, 2 Н), 5,40 (дддд, $J=15,6$, 14,6, 8,9, 2,8 Гц, 1 Н), 5,92-6,30 (м, 1 Н), 7,31-7,55 (м, 5 Н), 8,65 (уш. д, $J=6,9$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297,4.

[0770] ПРИМЕР 181: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)-2-метилпропанамид

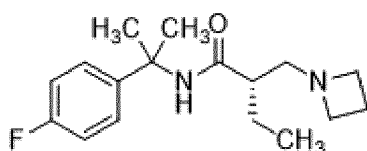


[0771] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 178, используя гидрохлорид (*R*)-2,2-дифтор-1-фенилэтан-1-амин (284 мг, 1,467 ммоль), (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропановую кислоту (конфигурацию произвольно присваивали, 210 мг, 1,47 ммоль), HATU (669 мг, 1,76 ммоль) и Et₃N (613 мкл, 4,40 ммоль) в DMA (7,33 мл), и получали в виде красно-коричневого твердого вещества (186 мг, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. д. 1,01 (д, *J*=7,0 Гц, 3 H), 2,05 (квин., *J*=7,0 Гц, 2 H), 2,26-2,43 (м, 2 H), 2,52-2,61 (м, 1 H), 3,14-3,21 (м, 2 H), 3,23-3,31 (м, 2 H), 5,33 (тдд, *J*=15,1, 8,8, 2,8 Гц, 1 H), 5,90-6,27 (м, 1 H), 7,30-7,48 (м, 5 H), 9,37 (уш. д, *J*=5,9 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 283,3.

[0772] ПРИМЕР 182: (*R*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид



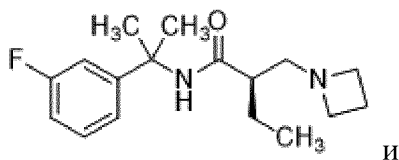
[0773] ПРИМЕР 183: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид



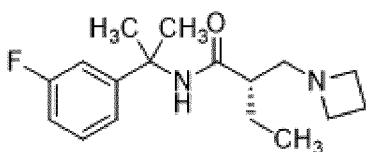
[0774] К суспензии 2-(4-фторфенил)пропан-2-амин (0,883 г, 5,76 ммоль) и 2-(азетидин-1-илметил)бутановой кислоты (1,13 г, 5,24 ммоль) в DMA (26,2 мл) добавляли Et₃N (1,46 мл, 10,5 ммоль) с последующим добавлением HATU (2,39 г, 6,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 часов, а затем разбавляли изопропилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл) с последующим добавлением солевого раствора (50 мл). Органическую фазу собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла, которое очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением смеси указанных в заголовке соединений в виде белого твердого вещества (0,704 г). Указанные в заголовке энантиомеры разделяли с помощью препаративной СФХ (Daicel ChiralPak IC, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя изопропанол (с 0,1% NH₄OH) в CO₂ в качестве подвижной фазы. Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (0,229 г, 36%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-

энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (0,266 г, 42%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 0,89 (т, $J=7,4$ Гц, 3 Н), 1,35-1,54 (м, 1 Н), 1,68 (м, 7 Н), 1,92-2,13 (м, 3 Н), 2,45 (дд, $J=12,2$, 3,6 Гц, 1 Н), 2,68 (дд, $J=12,2$, 9,5 Гц, 1 Н), 3,17-3,31 (м, 4 Н), 6,98 (т, $J=8,7$ Гц, 2 Н), 7,32-7,45 (м, 2 Н), 8,25 (уш. с, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,4.

[0775] ПРИМЕР 184: (*R*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид

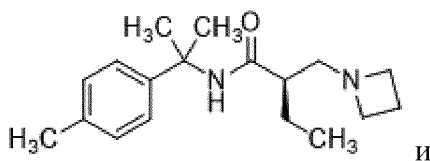


[0776] ПРИМЕР 185: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид

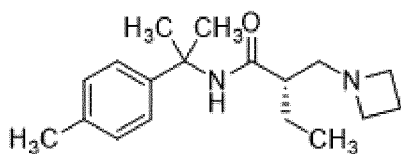


[0777] Указанные в заголовке энантиомеры получали, как ПРИМЕР 182 и ПРИМЕР 183, используя 2-(3-фторфенил)пропан-2-амин (0,965 г, 6,30 ммоль), 2-(азетидин-1-илметил)бутановую кислоту (0,900 г, 5,72 ммоль), НАТУ (2,61 г, 6,87 ммоль) и Et_3N (2,39 мл, 17,2 ммоль) в DMA (6 мл). Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (308 мг, 18%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (315 мг, 19%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ м. д. 0,86 (т, $J=7,5$ Гц, 3 Н), 1,32-1,51 (м, 2 Н), 1,52-1,66 (м, 6 Н), 2,03 (квин., $J=7,0$ Гц, 3 Н), 2,30 (дд, $J=11,7$, 4,5 Гц, 1 Н), 2,57 (дд, $J=11,7$, 9,7 Гц, 1 Н), 3,08-3,28 (м, 4 Н), 6,80-6,99 (м, 1 Н), 7,18-7,35 (м, 3 Н), 7,50 (уш. с, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293,4.

[0778] ПРИМЕР 186: (*R*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-(2-(*n*-толил)пропан-2-ил)бутанамид



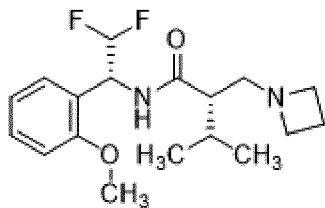
[0779] ПРИМЕР 187: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-(2-(*n*-толил)пропан-2-ил)бутанамид



[0780] Указанные в заголовке энантиомеры получали, как ПРИМЕР 182 и 183, используя гидрохлорид 2-(*n*-толил)пропан-2-амин (1,42 г, 7,65 ммоль), 2-(азетидин-1-илметил)бутановую кислоту (1,50 г, 6,96 ммоль), НАТУ (3,17 г, 8,35 ммоль) и Et_3N (2,91 мл,

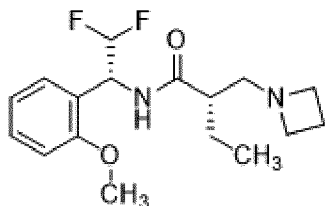
20,9 ммоль) в DMA (34,8 мл). Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (347 мг, 17%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде белого твердого вещества (298 мг, 15%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. д. 0,86 (т, *J*=7,4 Гц, 3 H), 1,33-1,51 (м, 2 H), 1,56 (с, 3 H), 1,60 (с, 3 H), 1,97-2,07 (м, 3 H), 2,26-2,35 (м, 4 H), 2,57 (дд, *J*=11,7, 9,2 Гц, 1 H), 3,09-3,28 (м, 4 H), 7,05-7,17 (м, 2 H), 7,33 (д, *J*=8,3 Гц, 2 H), 7,53 (уш. с, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 289,4.

[0781] ПРИМЕР 188: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этил)-3-метилбутанамид



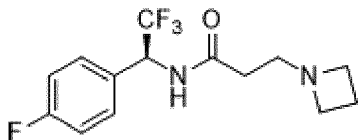
[0782] К раствору гидрохлорида (*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этан-1-амин (55,9 мг, 0,250 ммоль) и (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутановой кислоты (42,8 мг, 0,250 ммоль) в DMA (1,25 мл) добавляли DIPEA (131 мкл, 0,750 ммоль) и HATU (114 мг, 0,300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным NaCl, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали автоматической колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-100% EtOAc (с 2% Et₃N) в смеси гептанов. Содержащие продукт фракции переносили в метанол и фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-70% вода/ACN в воде (основной режим). Чистые фракции упаривали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (42,0 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,98 (дд, *J*=6,8, 4,5 Гц, 6 H), 1,75-1,87 (м, 1 H), 1,92 (квин., *J*=7,1 Гц, 2 H), 2,17 (ддд, *J*=10,3, 7,8, 3,5 Гц, 1 H), 2,55 (дд, *J*=11,9, 3,5 Гц, 1 H), 2,71 (дд, *J*=11,9, 10,4 Гц, 1 H), 3,04 (к, *J*=7,0 Гц, 2 H), 3,13 (к, *J*=7,1 Гц, 2 H), 3,91 (с, 3 H), 5,78 (ддд, *J*=19,4, 8,9, 3,3 Гц, 1 H), 5,92-6,24 (м, 1 H), 7,00 (тд, *J*=7,5, 1,0 Гц, 1 H), 7,02-7,07 (м, 1 H), 7,35 (ддд, *J*=8,3, 7,4, 1,7 Гц, 1 H), 7,43 (дд, *J*=7,6, 1,6 Гц, 1 H); ИЭР-МС [M+H]⁺ 341,30.

[0783] ПРИМЕР 189: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этил)бутанамид

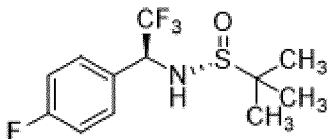


[0784] К раствору гидрохлорида (*R*)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этан-1-амин (55,9 мг, 0,250 ммоль) и (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)бутановой кислоты (39,3 мг, 0,250 ммоль) в DMA (1,25 мл) добавляли DIPEA (131 мкл, 0,750 ммоль) и HATU (114 мг, 0,300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% ACN в воде (кислотный режим) с последующим использованием градиента 10-70% вода/ACN в воде (основной режим). Желаемый продукт, содержащий фракции, упаривали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (13,3 мг, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,83 (т, *J*=7,5 Гц, 3 H), 1,31-1,53 (м, 2 H), 1,85 (квин., *J*=7,1 Гц, 2 H), 2,19-2,29 (м, 1 H), 2,29-2,37 (м, 1 H), 2,54 (дд, *J*=11,9, 9,2 Гц, 1 H), 2,92-3,01 (м, 2 H), 3,01-3,11 (м, 2 H), 3,80 (с, 3 H), 5,66 (ддд, *J*=19,4, 8,8, 3,3 Гц, 1 H), 5,81-6,14 (м, 1 H), 6,88 (тд, *J*=7,5, 1,0 Гц, 1 H), 6,93 (дд, *J*=8,3, 0,8 Гц, 1 H), 7,24 (ддд, *J*=8,2, 7,5, 1,7 Гц, 1 H), 7,30 (дд, *J*=7,6, 1,6 Гц, 1 H); ИЭР-МС [M+H]⁺ 327,30.

[0785] ПРИМЕР 190: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)пропанамид

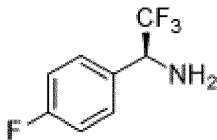


[0786] СТАДИЯ А: (*R*)-2-метил-*N*-((*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)пропан-2-сульфинамид



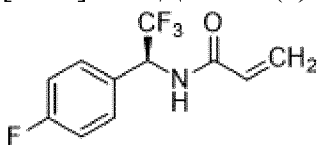
[0787] К раствору 2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-она (1,00 г, 5,21 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (30 мл) добавляли (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,946 г, 7,81 ммоль) с последующим добавлением изопропоксида титана (IV) (2,29 мл, 7,81 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем охлаждали до -40 °С. Далее добавляли NaBH₄ (0,591 г, 15,6 ммоль), и смесь перемешивали при -40 °С в течение 3 часов, а затем нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили медленным добавлением насыщенного водного NH₄Cl (100 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ, и органические слои сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-50% EtOAc в смеси гептанов. Фракции, содержащие основной диастереомер, собирали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,653 г, 42%). Стереохимическую конфигурацию новообразованного хирального центра присваивали произвольно. ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 298,2.

[0788] СТАДИЯ В: (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-амин



[0789] К перемешиваемому раствору (*R*)-2-метил-*N*-((*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)пропан-2-сульфинамида (0,653 г, 2,196 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли по каплям 4 М НСl в диоксане (1,65 мл, 6,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в диэтиловом эфире (10 мл), и полученный осадок собирали фильтрованием с получением НСl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,457 г, 91%). ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 194,2.

[0790] СТАДИЯ С: (*S*)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)акриламид

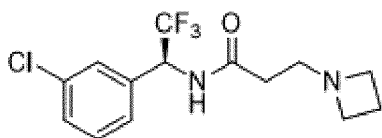


[0791] К смеси (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорида (0,278 г, 1,21 ммоль), акриловой кислоты (0,099 мл, 1,45 ммоль) и Et₃N (0,675 мл, 4,84 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (0,691 г, 1,816 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-50% EtOAc в смеси гептанов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,14 г, 47%).

[0792] СТАДИЯ D: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)пропанамид

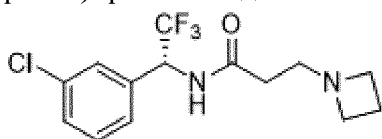
[0793] Смесь (*S*)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)акриламида (0,14 г, 0,566 ммоль) и азетидина (0,202 мл, 2,83 ммоль) в метаноле (2 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100°C в течение 30 минут в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим), с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (0,103 г, выход 43%, 74% ee). Стереохимическую конфигурацию указанного в заголовке соединения произвольно присваивали. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 2,25-2,41 (м, 1 H), 2,54-2,65 (м, 1 H), 2,67-2,85 (м, 2 H), 3,35-3,52 (м, 2 H), 3,74-3,97 (м, 2 H), 4,11 (уш. с, 1 H), 4,29 (уш. с, 1 H), 5,62 (квин., *J*=8,3 Гц, 1 H), 7,00-7,11 (м, 2 H), 7,45 (дд, *J*=8,5, 5,1 Гц, 2 H), 8,96 (уш. д, *J*=9,4 Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 305,3.

[0794] ПРИМЕР 191: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(3-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)пропанамид



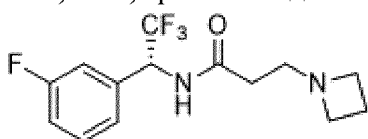
[0795] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 190, используя 2,2,2-трифтор-1-(3-хлорфенил)этан-1-он (1,00 г, 4,79 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (62 мг, выход 3% за четыре стадии, 92% ee). Стереохимическую конфигурацию указанного в заголовке соединения произвольно присваивали. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 2,26-2,41 (м, 1 H), 2,56-2,76 (м, 2 H), 2,79-2,87 (м, 1 H), 3,35-3,52 (м, 2 H), 3,75-3,98 (м, 2 H), 4,14 (уш. с, 1 H), 4,30 (уш. с, 1 H), 5,62 (квин., $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,26-7,40 (м, 3 H), 7,47 (с, 1 H), 9,05 (уш. д, $J=9,3$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321,3.

[0796] ПРИМЕР 192: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(3-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)пропанамид



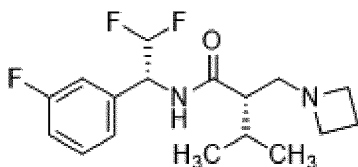
[0797] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 190, используя 2,2,2-трифтор-1-(3-хлорфенил)этан-1-он (1,00 г, 4,79 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,872 г, 7,19 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (0,048 г, выход 2,3% за четыре стадии, 91% ee). Стереохимическую конфигурацию указанного в заголовке соединения произвольно присваивали. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 2,26-2,41 (м, 1 H), 2,55-2,77 (м, 2 H), 2,79-2,89 (м, 1 H), 3,35-3,52 (м, 2 H), 3,75-3,97 (м, 2 H), 4,13 (уш. с, 1 H), 4,30 (уш. с, 1 H), 5,62 (квин., $J=8,3$ Гц, 1 H), 7,28-7,41 (м, 3 H), 7,47 (с, 1 H), 9,03 (уш. д, $J=9,4$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321,2.

[0798] ПРИМЕР 193: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этил)пропанамид



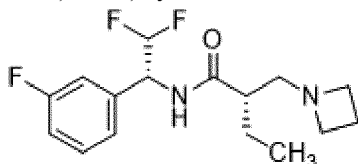
[0799] ТФУ соль указанного в заголовке соединения получали, как ПРИМЕР 190, используя 2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этан-1-он (1,00 г, 5,21 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,946 г, 7,81 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (0,011 г, выход 0,05% за четыре стадии, 85% ee). Стереохимическую конфигурацию указанного в заголовке соединения произвольно присваивали. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 2,29-2,43 (м, 1 H), 2,57-2,79 (м, 2 H), 2,82-2,90 (м, 1 H), 3,38-3,55 (м, 2 H), 3,76-3,94 (м, 2 H), 4,14 (уш. с, 1 H), 4,33 (уш. с, 1 H), 5,61-5,71 (м, 1 H), 7,09 (т, $J=8,2$ Гц, 1 H), 7,20-7,30 (м, 1 H), 7,20-7,25 (м, 1 H), 7,38 (тд, $J=8,0$, 5,8 Гц, 1 H), 8,94 (уш. д, $J=9,4$ Гц, 1 H); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,3.

[0800] ПРИМЕР 194: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)этил)-3-метилбутанамид



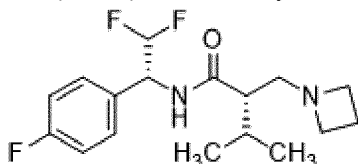
[0801] К раствору (*R*)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорида (68,8 мг, 0,325 ммоль) и (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутановой кислоты (42,8 мг, 0,250 ммоль) в DMA (1,25 мл) добавляли DIPEA (131 мкл, 0,750 ммоль) и НАТУ (114 мг, 0,300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим). Содержащие продукт фракции выпаривали, переносили в метанол и фильтровали через смолу Agilent Stratospheres SPE (PL-HCO₃ MP) для удаления ТФУ. Фильтрат упаривали, а остаток переносили в сосуд и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (35,8 мг, 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,96 (дд, *J*=8,0, 6,8 Гц, 6 H), 1,71-1,87 (м, 1 H), 1,93 (квин., *J*=7,1 Гц, 2 H), 2,14 (ддд, *J*=10,8, 7,7, 3,5 Гц, 1 H), 2,51 (дд, *J*=11,9, 3,6 Гц, 1 H), 2,73 (дд, *J*=11,7, 10,6 Гц, 1 H), 3,03 (к, *J*=7,0 Гц, 2 H), 3,14 (к, *J*=7,1 Гц, 2 H), 5,42 (ддд, *J*=15,9, 12,8, 3,2 Гц, 1 H), 5,91-6,25 (м, 1 H), 7,04-7,13 (м, 1 H), 7,28 (д, *J*=7,4 Гц, 2 H), 7,36-7,45 (м, 1 H); ИЭР-МС [M+H]⁺ 329,30.

[0802] ПРИМЕР 195: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)этил)бутанамид



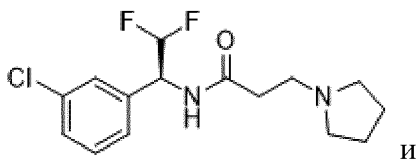
[0803] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 194, используя гидрохлорид (*R*)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)этан-1-амин (68,8 мг, 0,325 ммоль), (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)бутановую кислоту (39,3 мг, 0,250 ммоль), DIPEA (131 мкл, 0,750 ммоль) и НАТУ (114 мг, 0,300 ммоль) в DMA (1,25 мл), и получали в виде белого твердого вещества (25,2 мг, 32%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,93 (т, *J*=7,4 Гц, 3 H), 1,41-1,63 (м, 2 H), 1,97 (квин., *J*=7,1 Гц, 2 H), 2,33 (тт, *J*=9,3, 4,8 Гц, 1 H), 2,39-2,47 (м, 1 H), 2,67 (дд, *J*=11,8, 9,4 Гц, 1 H), 3,08 (к, *J*=6,9 Гц, 2 H), 3,17 (к, *J*=7,1 Гц, 2 H), 5,41 (ддд, *J*=15,8, 12,9, 3,2 Гц, 1 H), 5,91-6,26 (м, 1 H), 7,03-7,14 (м, 1 H), 7,21-7,31 (м, 2 H), 7,41 (тд, *J*=8,1, 6,0 Гц, 1 H); ИЭР-МС [M+H]⁺ 315,30.

[0804] ПРИМЕР 196: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этил)-3-метилбутанамид

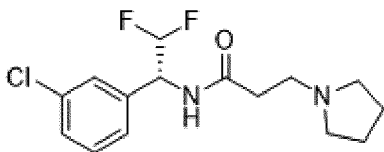


[0805] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 194, используя гидрохлорид (*R*)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-амин (48,7 мг, 0,230 ммоль), (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-3-метилбутановую кислоту (39,4 мг, 0,230 ммоль), DIPEA (121 мкл, 0,690 ммоль) и НАТУ (105 мг, 0,276 ммоль) в DMA (1,15 мл), и получали в виде белого твердого вещества (23,5 мг, 31%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,93-1,01 (м, 6 H), 1,75-1,88 (м, 1 H), 1,94 (квин., *J*=7,1 Гц, 2 H), 2,10-2,19 (м, 1 H), 2,53 (дд, *J*=11,9, 3,5 Гц, 1 H), 2,75 (дд, *J*=11,8, 10,5 Гц, 1 H), 3,04 (к, *J*=7,0 Гц, 2 H), 3,14 (к, *J*=7,2 Гц, 2 H), 5,34-5,47 (м, 1 H), 5,90-6,27 (м, 1 H), 7,09-7,20 (м, 2 H), 7,46-7,56 (м, 2 H); ИЭР-МС [M+H]⁺ 329,30.

[0806] ПРИМЕР 197: (*S*)-*N*-(1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид

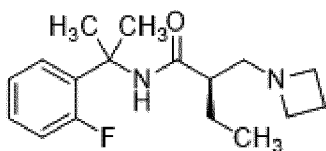


[0807] ПРИМЕР 198: (*R*)-*N*-(1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид

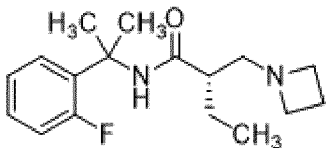


[0808] К смеси гидрохлорида 3-(пирролидин-1-ил)пропановой кислоты (0,938 г, 5,22 ммоль), 1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтан-1-амин (1,00 г, 5,22 ммоль, энантиомерная чистота неизвестна) и DIPEA (3,65 мл, 20,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (2,98 г, 7,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 40-100% EtOAc (с 2% Et₃N) в смеси гептанов с получением смеси указанных в заголовке энантиомеров в виде желтого масла (0,964 г). Указанные в заголовке энантиомеры разделяли препаративной хиральной СФХв котором первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде желтого масла (757 мг, 46%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера получали в виде желтого масла (83 мг, 5%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 1,81-1,93 (м, 4 H), 2,36-2,53 (м, 2 H), 2,57-2,67 (м, 4 H), 2,72-2,86 (м, 2 H), 5,35 (дддд, *J*=17,0, 13,0, 8,7, 2,0 Гц, 1 H), 6,08 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 5,76-6,06 (м, 1 H), 5,80 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 5,94 (дд, *J*=2,0, 1,0 Гц, 1 H), 7,20 (д, *J*=6,6 Гц, 1 H), 7,24-7,36 (м, 3 H), 10,38 (уш. д, *J*=8,2 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 317,3.

[0809] ПРИМЕР 199: (*R*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид

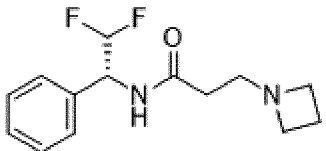


[0810] ПРИМЕР 200: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид

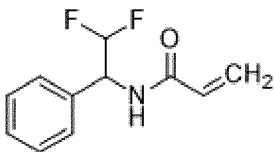


[0811] Указанные в заголовке энантимеры получали, как ПРИМЕР 197 и ПРИМЕР 198, используя тригидрохлорид 2-(азетидин-1-илметил)бутановой кислоты (1,218 г, 4,57 ммоль), 2-(2-фторфенил)пропан-2-амин (0,700 г, 4,57 ммоль), DIPEA (4,79 мл, 27,4 ммоль) и НАТУ (2,61 г, 6,85 ммоль) в ДМФА (20 мл). Первому элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера и получали в виде светло-розового твердого вещества (126 мг, 9,4%), а второму элюируемому соединению с помощью СФХ произвольно присваивали структуру (*S*)-энантиомера и получали в виде светло-розового твердого вещества (169 мг, 13%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 0,89 (т, *J*=7,5 Гц, 3 Н), 1,41-1,51 (м, 2 Н), 1,74 (д, *J*=5,9 Гц, 6 Н), 2,08 (квин., *J*=7,1 Гц, 2 Н), 2,22 (ддд, *J*=8,3, 5,6, 2,8 Гц, 1 Н), 2,42 (дд, *J*=12,4, 5,1 Гц, 1 Н), 2,64 (дд, *J*=11,9, 8,4 Гц, 1 Н), 3,23-3,31 (м, 4 Н), 7,01 (ддд, *J*=12,7, 8,2, 1,3 Гц, 1 Н), 7,09-7,14 (м, 1 Н), 7,21-7,27 (м, 1 Н), 7,49 (тд, *J*=8,2, 1,7 Гц, 1 Н); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 293,4.

[0812] ПРИМЕР 201: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)пропанамид



[0813] СТАДИЯ А: *N*-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)акриламид



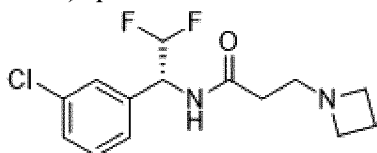
[0814] К смеси акриловой кислоты (0,294 мл, 4,29 ммоль), гидрохлорида 2,2-дифтор-1-фенилэтан-1-амин (0,830 г, 4,29 ммоль) и DIPEA (2,99 мл, 17,2 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (2,44 г, 6,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-50% EtOAc в смеси гептанов, с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г, 91%).

СТАДИЯ В: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)пропанамид

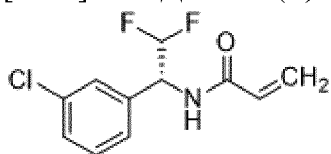
Смесь *N*-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)акриламида (0,82 г, 3,88 ммоль) и азетидина

(0,523 мл, 7,76 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (5 мл) нагревали при 100 °С. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 40-100% EtOAc (с 2% Et₃N) в смеси гептанов с получением рацемической смеси 3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)пропанамида в виде бесцветного масла (0,341 г). Энантиомеры разделяли препаративной хиральной СФХ. Первое элюируемое соединение содержало примеси и его не собирали. Второе элюируемое соединение, которому произвольно присваивали структуру (*R*)-энантиомера, повторно очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 40-100% EtOAc (с 2% Et₃N) в смеси гептанов и получали в виде прозрачного масла (40 мг, 3,8%). ¹НЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 2,07 (квин., *J*=7,2 Гц, 2 Н), 2,26-2,41 (м, 2 Н), 2,64-2,76 (м, 2 Н), 3,19-3,22 (м, 1 Н), 3,25-3,32 (м, 2 Н), 5,32 (ддд, *J*=15,1, 14,1, 3,1 Гц, 1 Н), 5,92 (д, *J*=3,1 Гц, 1 Н), 5,90-6,23 (м, 1 Н), 6,06 (д, *J*=3,1 Гц, 1 Н), 6,20 (д, *J*=3,1 Гц, 1 Н), 7,31-7,42 (м, 5 Н); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 269,3.

[0815] ПРИМЕР 202: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид



[0816] СТАДИЯ А: (*R*)-*N*-(1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтил)акриламид



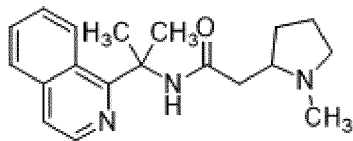
[0817] К смеси акриловой кислоты (0,060 мл, 0,877 ммоль), гидрохлорида (*R*)-1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтан-1-амин (0,200 г, 0,877 ммоль) и DIPEA (0,613 мл, 3,51 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли НАТУ (0,500 г, 1,315 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-60% EtOAc в смеси гептанов, с получением указанного в заголовке соединения (0,130 г, 60%). ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 246,2.

[0818] СТАДИЯ В: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид

[0819] Смесь (*R*)-*N*-(1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтил)акриламида (0,130 г, 0,529 ммоль) и азетидина (0,071 мл, 1,058 ммоль) в метаноле (1 мл) и воде (1 мл) нагревали при 100°С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 40-100% EtOAc (с 2% Et₃N) в смеси гептанов, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (88 мг, 55%). ¹НЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 2,09 (квин., *J*=7,2 Гц, 2 Н), 2,34 (тд, *J*=7,2, 1,8 Гц, 2 Н), 2,69-2,77 (м, 2 Н), 3,23-3,29 (м, 4 Н), 5,33 (тд, *J*=14,6, 3,0 Гц, 1 Н), 5,92-6,25 (м,

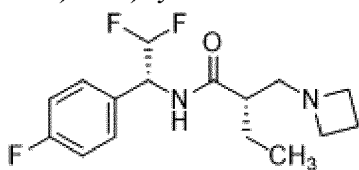
1 H), 5,94 (д, $J=3,0$ Гц, 1 H), 6,08 (д, $J=3,0$ Гц, 1 H), 6,22 (д, $J=3,1$ Гц, 1 H), 7,32-7,39 (м, 3 H), 7,45 (с, 1 H); ИЭР-МС m/z $[M+H]^+$ 303,3.

[0820] ПРИМЕР 203: *N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид



[0821] В сосуд, содержащий 2-(1-метилпирролидин-2-ил)уксусную кислоту HCl (150 мг, 0,835 ммоль) и DIPEA (436 мкл, 2,505 ммоль) в ДМФА (835 мкл) и EtOAc (3340 мкл), добавляли HATU (349 мг, 0,918 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Далее добавляли бис HCl 2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-амин (216 мг, 0,835 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Дополнительно добавляли HATU (150 мг). Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 2 часов, а затем разделяли между насыщенным водным NaHCO₃ и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 х). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором/NaHCO₃ (1:1), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (NH силикагель, 60 мкм, 30 грамм), используя градиент 0,5-10% MeOH в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (112 мг, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ м. д. 1,47-1,60 (м, 1 H), 1,63-1,89 (м, 10 H), 2,09-2,29 (м, 4 H), 2,30-2,40 (м, 4 H), 3,07 (ддд, $J=9,4, 7,2, 2,3$ Гц, 1 H), 7,51-7,61 (м, 2 H), 7,66 (ддд, $J=8,2, 6,9, 1,2$ Гц, 1 H), 7,83-7,95 (м, 1 H), 8,37 (д, $J=5,6$ Гц, 1 H), 8,64-8,72 (м, 1 H), 8,73-8,87 (м, 1 H).

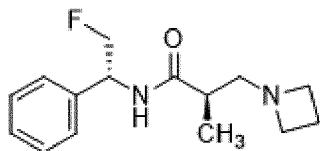
[0822] ПРИМЕР 204: (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)-*N*-((*R*)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этил)бутанамид



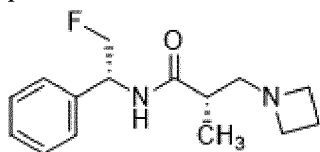
[0823] К раствору (*R*)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этан-1-амин гидрохлорида (63 мг, 0,30 ммоль) и (*S*)-2-(азетидин-1-илметил)бутановой кислоты (47 мг, 0,30 ммоль) в DMA (1,5 мл) добавляли DIPEA (157 мкл, 0,900 ммоль) и HATU (137 мг, 0,360 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем фильтровали через гидрофильный фильтр PTFE 0,45 мкм Millipore®, ополаскивая метанолом. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-50% ACN в воде (кислотный режим). Содержащие продукт фракции выпаривали и дополнительно очищали полупрепаративной СФХ (Амилоса-1, 5 мкм, ID 21 мм x 150 мм), используя градиент 1-50% метанола (с 0,1% NH₄OH) в CO₂. Чистые фракции упаривали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (7,2 мг, 7,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.

д. 0,93 (т, $J=7,4$ Гц, 3 Н), 1,42-1,63 (м, 2 Н), 1,97 (квин., $J=7,2$ Гц, 2 Н), 2,33 (тт, $J=9,3$, 4,8 Гц, 1 Н), 2,45 (дд, $J=11,9$, 4,5 Гц, 1 Н), 2,64-2,74 (м, 1 Н), 3,03-3,23 (м, 4 Н), 5,30-5,46 (м, 1 Н), 5,86-6,27 (м, 1 Н), 7,05-7,21 (м, 2 Н), 7,43-7,54 (м, 2 Н); ИЭР-МС $[M+H]^+$ 315,30.

[0824] ПРИМЕР 205: (*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-((*R*)-2-фтор-1-фенилэтил)-2-метилпропанамид

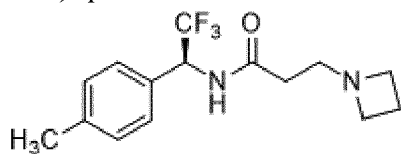


[0825] ПРИМЕР 206: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-((*R*)-2-фтор-1-фенилэтил)-2-метилпропанамид

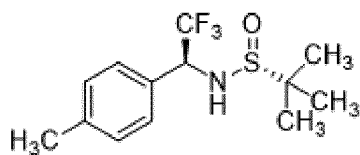


[0826] К смеси 3-(азетидин-1-ил)-2-метилпропановой кислоты (0,341 г, 2,38 ммоль), гидрохлорида (*R*)-2-фтор-1-фенилэтан-1-амин (0,418 г, 2,38 ммоль) и DIPEA (1,66 мл, 9,52 ммоль) в ДМФА добавляли НАТУ (1,36 г, 3,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, а затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью автоматической колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 40-100% EtOAc с 2% Et₃N в смеси гептанов, с получением смеси указанных в заголовке диастереомеров в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком (210 мг). Диастереомеры разделяли с помощью препаративной СФХ (Целлюлоза-2, 5 мкм, ID 30 мм x 250 мм), используя подвижную фазу 35% EtOH (с 0,1% NH₄OH) в CO₂. Первому элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*R*, *R*)-диастереомера (64,6 мг, 10%), а второму элюируемому соединению произвольно присваивали структуру (*S*, *R*)-диастереомера (50,7 мг, 8,1%). ИЭР-МС $[M+H]^+$ 265,0.

[0827] ПРИМЕР 207: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамид

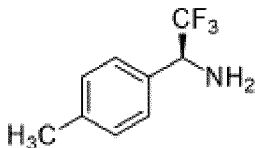


[0828] СТАДИЯ А: (*R*)-2-метил-*N*-((*S*)-2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этил)пропан-2-сульфинамид



[0829] К раствору 2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этан-1-она (1,00 г, 5,31 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (30 мл) добавляли (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,966 г, 7,97 ммоль) с последующим добавлением изопропоксида титана (IV) (2,34 мл, 7,97 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем охлаждали до -40 °С. Далее добавляли NaBH₄ (0,603 г, 15,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 3 часов, а затем нагревали до комнатной температуре и гасили медленным добавлением насыщенного водного NH₄Cl (100 мл). Водный и органический слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ, и органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-50% EtOAc в смеси гептанов. Фракции, содержащие основной диастереомер, собирали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (0,406 г, 26%). Стереохимическую конфигурацию новообразованного хирального центра присваивали произвольно. ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 294,2.

[0830] СТАДИЯ В: (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этан-1-амин

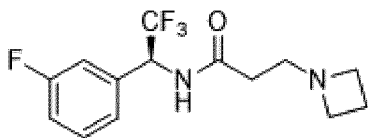


[0831] К перемешиваемому раствору (*R*)-2-метил-*N*-((*S*)-2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этил)пропан-2-сульфинамида (0,406 г, 1,384 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (1,04 мл, 4,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток переносили в диэтиловом эфире (10 мл), и полученный осадок собирали фильтрованием с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,27 г, 86%). Стереохимическую конфигурацию указанного в заголовке соединения произвольно присваивали. ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 173,1.

[0832] СТАДИЯ С: (*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамид

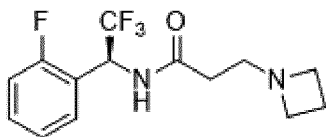
[0833] К смеси (*S*)-2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этан-1-амин гидрохлорида (0,15 г, 0,665 ммоль), 3-(азетидин-1-ил)пропановой кислоты гидрохлорида (0,110 г, 0,665 ммоль) и Et₃N (0,371 мл, 2,66 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (0,379 г, 0,997 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini® C18, 5 мкм, ID 30 мм x 150 мм), используя градиент 10-100% вода/ACN в воде (основной режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,025 г, 13%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м. д. 2,13-2,20 (м, 2 H), 2,22-2,35 (м, 2 H), 2,38 (с, 3 H), 2,62-2,78 (м, 2 H), 3,25-3,35 (м, 4 H), 5,59-5,70 (м, 1 H), 7,20-7,26 (м, 2 H), 7,29-7,34 (м, 2 H), 10,34 (уш. д, *J*=9,2 Гц, 1 H); ИЭР-МС *m/z* [M+H]⁺ 301,3.

[0834] ПРИМЕР 208: (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этил)пропанамид



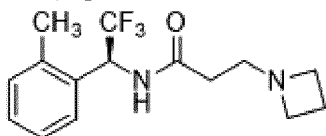
[0835] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 207, используя 2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этан-1-он (1,00 г, 5,21 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (0,03 г). Стереохимическую конфигурацию указанного в заголовке соединения произвольно присваивали. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 2,18 (квин., $J=7,1$ Гц, 2 Н), 2,24-2,38 (м, 2 Н), 2,65-2,78 (м, 2 Н), 3,31 (секст., $J=7,0$ Гц, 4 Н), 5,64-5,74 (м, 1 Н), 7,06-7,16 (м, 2 Н), 7,21 (д, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,39 (тд, $J=8,0$, 5,8 Гц, 1 Н), 10,53 (уш. д, $J=8,8$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,3.

[0836] ПРИМЕР 209: (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(2-фторфенил)этил)пропанамид



[0837] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 207, используя 2,2,2-трифтор-1-(2-фторфенил)этан-1-он (1,00 г, 5,21 ммоль) и получали в виде белого твердого вещества (0,02 г). Стереохимическую конфигурацию указанного в заголовке соединения произвольно присваивали. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 2,17 (квин., $J=7,1$ Гц, 2 Н), 2,30 (ддд, $J=14,3$, 7,6, 4,0 Гц, 2 Н), 2,63-2,76 (м, 2 Н), 3,30 (секст., $J=6,8$ Гц, 4 Н), 5,94-6,05 (м, 1 Н), 7,11-7,23 (м, 2 Н), 7,35-7,43 (м, 2 Н), 10,55 (уш. д, $J=9,0$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,3.

[0838] ПРИМЕР 210: (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(o-толил)этил)пропанамид



[0839] Указанное в заголовке соединение получали, как ПРИМЕР 207, используя 2,2,2-трифтор-1-(o-толил)этан-1-он (1,00 г, 5,31 ммоль) и получали в виде прозрачного масла (0,03 г). Стереохимическую конфигурацию указанного в заголовке соединения произвольно присваивали. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 2,12-2,20 (м, 2 Н), 2,20-2,36 (м, 2 Н), 2,49 (с, 3 Н), 2,60-2,76 (м, 2 Н), 3,22-3,37 (м, 4 Н), 5,95-6,05 (м, 1 Н), 7,16-7,43 (м, 4 Н), 10,39 (уш. д, $J=9,0$ Гц, 1 Н); ИЭР-МС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,3.

[0840] В Таблице 1 приведены данные биологических анализов (активность SSTR4, связывание SSTR4 и связывание SSTR1) для некоторых соединений, проиллюстрированных в примерах, где большие значения pEC_{50} и pIC_{50} представляют более высокую активность или результативность. Соединения, проиллюстрированные в таблице

1, были протестированы в соответствии с клеточным анализом, в котором измеряют ингибирование стимулированного форсколином цАМФ в клетках, сверхэкспрессирующих SSTR4 (представленных как pEC₅₀). Многие из соединений, проиллюстрированных в Таблице 1, также были протестированы в соответствии с мембранными анализами, которые измеряют конкурентное связывание соединений с SSTR4 и SSTR1 (представлено как pIC₅₀). Эти анализы описаны в разделе «Биологическая активность» выше.

[0841] ТАБЛИЦА 1: Данные биологической активности

Пример №	Активность SSTR4 pEC ₅₀	Связывание SSTR4 pIC ₅₀	Связывание SSTR1 pIC ₅₀
1	8,2	7,2	5,0
2	8,2	7,2	5,5
3	7,6	6,7	5,3
4	7,6	6,8	5,0
5	8,4	7,3	5,3
6	8,8	7,6	5,6
7	8,4	7,1	5,3
8	8,6	7,3	5,4
9	7,9	6,9	5,1
10	6,7	-	-
11	7,4	6,7	4,6
12	6,9	-	-
13	7,7	6,9	4,3
14	8,2	7,1	4,6
15	7,6	6,5	4,3
16	7,9	7,0	5,5
17	8,4	7,0	5,3
18	8,1	7,0	5,1
19	7,9	6,9	5,0
20	5,7	-	-
21	7,9	7,1	4,6
22	8,1	7,2	5,6
23	7,6	6,0	5,1
24	7,9	6,7	5,2
25	7,1	-	-
26	5,6	-	-

27	7,5	6,3	<4,3
28	7,7	6,6	4,8
29	7,0	-	-
30	7,5	6,9	4,5
31	6,5	-	-
32	6,3	-	-
33	7,1	-	-
34	7,0	6,5	<4,3
35	7,2	6,5	4,9
36	6,3	-	-
37	6,0	-	-
38	7,2	6,5	4,6
39	7,3	6,1	<4,3
40	7,3	6,7	4,7
41	8,5	7,2	5,2
42	9,1	8,5	6,2
43	8,7	7,7	5,4
44	8,2	7,2	4,9
45	7,6	6,8	5,1
46	7,9	6,4	4,6
47	7,9	6,4	4,6
48	7,6	6,5	4,8
49	7,6	6,7	4,8
50	7,8	6,9	4,9
51	6,9	-	-
52	6,3	-	-
53	7,2	-	-
54	6,6	-	-
55	7,0	6,0	4,4
56	6,7	-	-
57	8,4	7,0	4,9
58	7,4	-	-
59	7,8	-	-
60	7,0	6,3	4,6

61	6,8	-	-
62	7,6	6,6	4,6
63	7,2	5,8	4,3
64	7,0	-	-
65	6,6	-	-
66	7,8	-	-
67	8,8	-	-
68	7,6	-	-
69	7,6	-	-
70	8,3	7,1	5,9
71	7,5	6,6	4,6
72	7,7	-	-
73	7,4	-	-
74	7,5	-	-
75	8,6	7,5	5,0
76	6,2	-	-
77	7,1	5,5	<4,3
78	6,6	5,0	<4,3
79	6,4	-	-
80	7,6	6,5	4,7
81	6,4	-	-
82	6,5	-	-
83	6,6	-	-
84	7,0	-	-
85	6,7	-	-
86	6,6	-	-
87	6,5	-	-
88	7,2	6,4	4,4
89	6,9	-	-
90	7,2	-	-
91	7,4	6,4	4,6
92	7,2	6,0	<4,3
93	7,2	-	-
94	7,2	6,4	<4,3

95	6,1	-	-
96	7,8	6,7	4,8
97	6,0	-	-
98	6,8	-	-
99	5,4	-	-
100	6,7	6,0	<4,3
101	7,0	6,2	<4,3
102	6,2	-	-
103	6,3	-	-
104	7,0	5,7	4,4
105	6,1	-	-
106	7,7	-	-
107	6,7	-	-
108	7,7	-	-
109	6,2	-	-
110	8,4	7,1	4,9
111	8,5	7,6	5,4
112	7,1	6,3	<4,3
113	7,1	-	-
114	6,6	-	-
115	6,7	-	-
116	7,1	-	-
117	6,8	-	-
118	7,1	6,4	4,4
119	7,8	6,6	4,7
120	6,6	-	-
121	6,2	-	-
122	6,5	-	-
123	6,8	-	-
124	7,4	-	-
125	6,9	-	-
126	6,4	-	-
127	8,1	6,9	5,1
128	7,4	6,5	5,0

129	6,4	-	-
130	6,5	-	-
131	7,3	6,6	4,9
132	8,1	7,1	4,7
133	6,7	-	-
134	8,9	7,3	5,2
135	8,0	6,8	4,8
136	8,2	6,9	5,0
137	6,5	-	-
138	7,9	6,9	4,8
139	5,9	-	-
140	8,2	7,3	4,9
141	6,4	-	-
142	8,8	7,8	5,7
143	6,7	-	-
144	7,0	-	-
145	9,1	7,7	5,9
146	8,6	7,7	5,6
147	7,2	5,8	4,3
148	6,3	-	-
149	8,5	7,3	5,2
150	-	-	-
151	8,1	7,0	5,1
152	6,0	-	-
153	8,4	7,1	5,2
154	5,9	-	-
155	8,6	7,4	5,5
156	8,1	7,0	4,7
157	5,6	-	-
158	6,4	-	-
159	6,4	-	-
160	6,8	6,0	<4,3
161	8,4	7,3	5,2
162	8,1	7,1	4,6

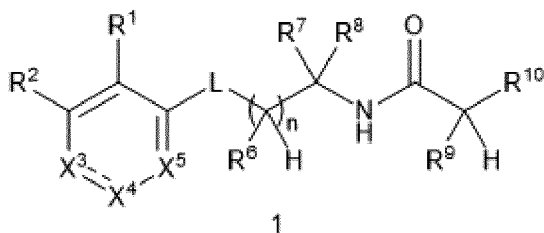
163	7,6	6,4	<4,3
164	7,9	7,4	4,5
165	8,0	7,1	4,6
166	7,9	7,3	4,4
167	7,6	6,6	<4,3
168	<5,3	-	-
169	8,6	6,5	4,4
170	9,1	7,6	5,3
171	8,7	7,8	5,4
172	6,6	-	-
173	7,7	6,7	<4,3
174	<5,0	-	-
175	7,7	6,8	4,5
176	6,9	-	-
177	<5,0	-	-
178	7,4	7,4	5,2
179	9,7	8,7	6,6
180	9,9	8,5	6,2
181	9,8	8,2	5,8
182	8,8	7,9	6,0
183	7,3	6,3	4,7
184	9,2	7,8	5,7
185	7,1	-	-
186	6,7	-	-
187	9,1	7,7	5,8
188	9,3	8,7	6,9
189	9,0	8,1	6,2
190	8,7	7,7	5,5
191	8,7	8,0	5,6
192	7,8	6,9	4,5
193	7,8	6,7	4,5
194	9,1	8,6	6,2
195	8,7	8,6	6,0
196	9,7	8,5	6,3

197	5,7	-	-
198	8,2	7,7	5,1
199	<5,0	-	-
200	8,7	7,6	5,3
201	7,5	7,2	4,6
202	9,1	7,7	5,2
203	8,4	6,8	5,4
204	10,0	8,5	6,2
205	8,9	7,6	5,6
206	6,7	-	-
207	8,8	7,4	5,3
208	8,5	7,4	4,8
209	8,9	6,9	4,7
210	8,0	7,5	5,4

[0842] Использование в данной спецификации и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа может иметь ссылку на один объект или множество объектов, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на композицию, содержащую «соединение», может включать одно соединение или два или более соединений. Приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения. Многие варианты осуществления станут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения приведенного выше описания. Следовательно, объем изобретения должен быть определен со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения и включает полный объем эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения. Описания всех статей и ссылок, цитируемых в данном документе, включая патенты, патентные заявки и публикации, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для любой цели.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

(a) X^3 выбран из NR^{3N} и O, X^4 представляет собой связь, и X^5 выбран из N и CR^5 ; и

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, которое представляет собой бензол, причем каждый неконденсированный атом углерода в конденсированном кольце является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(b) X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 выбран из N и CR^4 , и X^5 выбран из N и CR^5 ; и каждый R^1 и R^2 независимо выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; или

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из фурана, пиразола и бензола, где один из атомов азота пиразольного кольца замещен водородом, C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом, и каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

L представляет собой O и n равно 1; или

L представляет собой связь и n равно 0 или 1;

R^{3N} выбран из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{3C} и R^4 независимо выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^5 выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными

заместителями, независимо выбранными из галогена; и

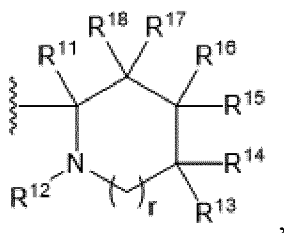
R^6 представляет собой водород; или

R^5 и R^6 вместе образуют этан-1,2-диил, соединяющий в виде мостика атомы углерода, к которым они присоединены;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород, или R^7 и R^8 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкилиден;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^{10} выбран из азетидин-1-илметила, пирролидин-1-илметила и гетероцикла, имеющего формулу:



в которой  указывает точку присоединения, и

r выбран из 0 и 1;

R^{11} представляет собой водород, и R^{12} выбран из водорода и из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, при условии, что R^{12} представляет собой водород, тогда R^1 и R^2 образуют конденсированное кольцо; или

R^{11} и R^{12} вместе образуют пропан-1,3-диил, соединяющий в виде мостика атомы углерода и азота, к которым они соответственно присоединены;

каждый R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, или R^{13} и R^{16} отсутствуют и R^{14} и R^{15} , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, в котором каждый неконденсированный атом углерода является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

каждый R^{17} и R^{18} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

при условии, что соединение формулы 1 не представляет собой:

2-(1-метилпиперидин-2-ил)-*N*-(1-(*m*-толил)циклопропил)ацетамид;

N-(1-(пиридин-3-ил)пентил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(1-(6-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;
 2-(1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид;
 2-(1-метилпиперидин-2-ил)-*N*-(1-фенилэтил)ацетамид;
N-(1-фенилэтил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;
N-(1-(3,4-дихлорфенил)пропил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;
N-(2-фенилпропан-2-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;
N-(1-(4-метилпиридин-2-ил)пропил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид; или
N-(1-(нафталин-1-ил)этил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X^3 выбран из NR^{3N} и O, X^4 представляет собой связь, и X^5 выбран из N и CR^5 .

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца, образованного R^1 и R^2 , является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из галогена и C_{1-3} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2 и 3, где R^{3N} представляет собой C_{1-3} алкил.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, где X^3 выбран из NR^{3N} и O, X^4 представляет собой связь, и X^5 представляет собой N.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-5, где L представляет собой связь и n равно 0.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 выбран из N и CR^4 , и X^5 выбран из N и CR^5 .

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 7, где каждый R^1 и R^2 независимо выбран из:

- (i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и
- (ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 7, где R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из фурана, пиразола и бензола, где один из атомов азота пиразольного кольца замещен водородом, C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом, и каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

- (i) галогена, гидроксид и циано; а также
- (ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 9, отличающиеся тем, что каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца, образованного R^1 и R^2 , является незамещенным или замещен необязательным

заместителем, независимо выбранным из галогена и C_{1-3} алкила который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 7-10, где каждый R^{3C} и R^4 независимо выбран из:

(i) водорода и галогена; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 7-11, где R^5 выбран из:

(i) водорода и галогена; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород.

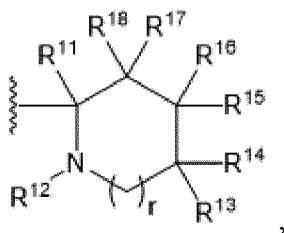
14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-12, где R^7 и R^8 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропилиден, циклобутилиден и цикlopентилиден.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14, где R^9 выбран из водорода, метила, этила и изопропила.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, где R^{10} представляет собой азетидин-1-илметил.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, где R^{10} представляет собой пирролидин-1-илметил.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, где R^{10} представляет собой гетероциклил, имеющий формулу:



в которой  указывает точку присоединения, и

r выбран из 0 и 1;

R^{11} представляет собой водород, и R^{12} выбран из водорода и из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, при условии, что R^{12} представляет собой водород, тогда R^1 и R^2 образуют конденсированное кольцо; или

R^{11} и R^{12} вместе образуют пропан-1,3-диил, соединяющий в виде мостика атомы

углерода и азота, к которым они соответственно присоединены;

каждый R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, или R^{13} и R^{16} отсутствуют и R^{14} и R^{15} , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, в котором каждый неконденсированный атом углерода является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

R^{17} и R^{18} , каждый независимо, выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где R^{11} представляет собой водород, и R^{12} выбран из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где R^{11} представляет собой водород и R^{12} выбран из метила, этила, изопропила и циклопропила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 18-20, где каждый R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо выбран из водорода и метила.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 18-21, где каждый R^{17} и R^{18} независимо выбран из водорода, фтора и метила.

23. Соединение по п. 1, выбранное из следующих соединений:

N-(2-(1,7-диметил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-

ил)ацетамид;

N-(2-(3-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-(3-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(пирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-(1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)ацетамид;

N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

N-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-((*S*)-1-(4-фторфенил)этил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(2,5-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(фуоро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-((*S*)-1-(4-фторфенил)этил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-*N*-(2-(2,5-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-*N*-(2-(фууро[3,2-*c*]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-*N*-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
N-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;
N-(2-(4-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;
(R)-*N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;
(S)-*N*-(2-(7-метилбензо[*d*]изоксазол-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;
N-(2-(2,5-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;
(R)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид;
(S)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид;
(S)-2-(1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид;
(S)-2-(1-циклопропилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид;
(S)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклобутил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопентил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид;
(R)-2-(1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид;
(R)-2-(1-циклопропилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметил)пиридин-

2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид;

N-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

N-((*S*)-1-(4-фторфенил)этил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид;

2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)ацетамид;

2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклобутил)ацетамид;

2-(1-этилпирролидин-2-ил)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопентил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

(*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

(*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

(*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

2-(1,5-диметилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)ацетамид;

N-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(3-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

(*S*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(1-((3-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(1-(2-метоксибензил)циклопропил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

(*S*)-*N*-(2-(2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

N-(2-метил-1-((3-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(тетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)ацетамид;

N-(1-((3-(диформетил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(тетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)ацетамид;

N-(1-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)циклопропил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)ацетамид;

(S)-N-(2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(1-(3-метилбензил)циклопропил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-(2,3-дифторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-N-(1-((3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(1-((3-(дифторметил)пиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-(2-фтор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-N-(2-(2-фтор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-N-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-N-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-(2,3-диметилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-(2-хлор-3-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-N-(2-(2-хлор-3-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
N-((*S*)-1-(4-фтор-2-метоксифенил)этил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(R)-N-(2-(2,3-дихлорфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
2-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид;
2-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид;
2-(3,3-дифтор-1-метилпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(фуоро[3,2-с]пиридин-4-ил)пропан-2-ил)ацетамид;
2-(3,3-дифторпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид;
2-(3,3-дифторпирролидин-2-ил)-*N*-(2-(5-метилизохинолин-1-ил)пропан-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-метил-1-((4-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-метил-1-((5-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(2-метил-1-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
(S)-N-(1-((4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-

метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-метил-1-((3-(трифторметокси)пиридин-2-ил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(1-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(1-((3-циклопропилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(1-((3-этоксипиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

(*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

(*R*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

(*S*)-*N*-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

(*S*)-*N*-(2-(3-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(3-хлор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(2-(3-хлор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

2-(1-метилпиперидин-2-ил)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(1-(фуоро[2,3-*c*]пиридин-7-илокси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(2-метил-1-(пиридин-2-илокси)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(1-((3-хлор-5-метилпиридин-2-ил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(1-(фууро[3,2-*c*]пиридин-4-илокси)-2-метилпропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

(*S*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

(*R*)-*N*-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;

N-(2-((*S*)-хроман-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-((*R*)-хроман-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-((*R*)-хроман-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

N-(2-((*S*)-хроман-2-ил)пропан-2-ил)-2-((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;

3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

N-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

(*R*)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

(*S*)-*N*-(2-(2-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метил-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;

(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(4-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метил-*N*-(2-(*o*-толил)пропан-2-ил)пропанамид;

(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метил-*N*-(2-(*o*-толил)пропан-2-ил)пропанамид;

(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(2-метокси-3-метилфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метил-*N*-(2-(*n*-толил)пропан-2-ил)пропанамид;

(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-2-метил-*N*-(2-(*n*-толил)пропан-2-ил)пропанамид;

(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(2-фторфенил)циклопропил)-2-метилпропанамид;

(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(1-(2-фторфенил)циклопропил)-2-метилпропанамид;

(*R*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(*S*)-3-(азетидин-1-ил)-*N*-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;

(R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;
 2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этил)ацетамид;
 (R)-N-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
 (S)-N-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
 3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(2-хлор-3-метилфенил)пропан-2-ил)пропанамид;
 3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(*m*-толил)пропан-2-ил)пропанамид;
 3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)пропанамид;
 3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(3-хлорфенил)пропан-2-ил)пропанамид;
 3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)пропанамид;
 3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(3-фтор-2-метилфенил)пропан-2-ил)пропанамид;
 3-(азетидин-1-ил)-N-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(1-(2,5-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид;
 3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2-(3-фтор-2-метоксифенил)пропан-2-ил)-2-метилпропанамид;
 3-(азетидин-1-ил)-N-(2-фтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2-фтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2-фтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамид;
 (S)-N-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;
 (R)-N-(1-(((3-метилпиридин-2-ил)окси)метил)циклопропил)-2-(((R)-1-метилпирролидин-2-ил)пропанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(((S)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)-3-метилбутанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(((R)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)-3-метилбутанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(((R)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)бутанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(((R)-2,2-дифтор-1-фенилэтил)-2-метилпропанамид;
 (R)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(2-(4-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид;
 (R)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(2-(3-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид;
 (R)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(2-(*n*-толил)пропан-2-ил)бутанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(2-(*n*-толил)пропан-2-ил)бутанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этил)-3-метилбутанамид ;

(S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(2-метоксифенил)этил)бутанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(4-фторфенил)этил)пропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(1-(3-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)пропанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(1-(3-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтил)пропанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этил)пропанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)этил)-3-метилбутанамид;

(S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(3-фторфенил)этил)бутанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этил)-3-метилбутанамид;

(S)-N-(1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;
 (R)-N-(1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид;
 (R)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-(2-(2-фторфенил)пропан-2-ил)бутанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2-дифтор-1-фенилэтил)пропанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-(1-(3-хлорфенил)-2,2-дифторэтил)пропанамид;
 N-(2-(изохинолин-1-ил)пропан-2-ил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)ацетамид;
 (S)-2-(азетидин-1-илметил)-N-((R)-2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этил)бутанамид;
 (R)-3-(азетидин-1-ил)-N-((R)-2-фтор-1-фенилэтил)-2-метилпропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-((R)-2-фтор-1-фенилэтил)-2-метилпропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(*n*-толил)этил)пропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этил)пропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(2-фторфенил)этил)пропанамид;
 (S)-3-(азетидин-1-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(*o*-толил)этил)пропанамид; и
 фармацевтически приемлемой соли любого из приведенных выше соединений.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение или фармацевтически приемлемую соль в любом из пп. 1-23; и
 фармацевтически приемлемый эксципиент.

25. Соединение или фармацевтически приемлемая соль как определено в любом из пп. 1-23 для применения в качестве лекарственного средства.

26. Соединение или фармацевтически приемлемая соль как определено в любом из пп. 1-23 для лечения заболевания, расстройства или патологического состояния, выбранного из болезни Альцгеймера, депрессии, беспокойства, шизофрении, биполярного расстройства, аутизма, эпилепсии, боли и гиперактивного расстройства.

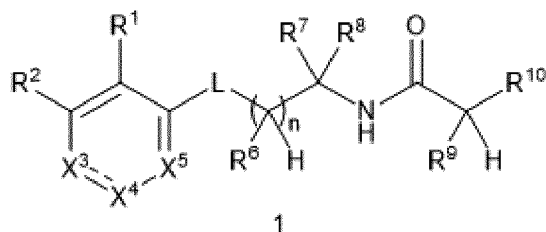
27. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, включающий введение субъекту соединения или фармацевтически приемлемой соли как определено в любом из пп. 1-23, отличающийся тем, что заболевание, расстройство или состояние выбрано из болезни Альцгеймера, депрессии, беспокойства, шизофрении, биполярного расстройства, аутизма, эпилепсии, боли и гиперактивного расстройства.

28. Комбинация, содержащая соединение или фармацевтически приемлемую соль

как определено в любом из пп. 1-23 и по меньшей мере один дополнительный фармакологически активный агент.

29. Комбинация по п. 28, отличающаяся тем, что дополнительный фармакологически активный агент выбран из ингибиторов бета-секретазы, ингибиторов гамма-секретазы, ингибиторов HMG-CoA редуктазы, нестероидных противовоспалительных средств, витамина Е, антиамилоидных антител, антидепрессантов, антипсихотических средств, анксиолитиков и противосудорожных средств.

30. Соединение формулы 1



или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства, в котором:

(a) X^3 выбран из NR^{3N} и O, X^4 представляет собой связь, и X^5 выбран из N и CR^5 ; и

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, которое представляет собой бензол, причем каждый неконденсированный атом углерода в конденсированном кольце является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; или

(b) X^3 представляет собой CR^{3C} , X^4 выбран из N и CR^4 , и X^5 выбран из N и CR^5 ; и каждый R^1 и R^2 независимо выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; или

R^1 и R^2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное кольцо, выбранное из фурана, пиразола и бензола, где один из атомов азота пиразольного кольца замещен водородом, C_{1-4} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом, и каждый неконденсированный атом углерода конденсированного кольца является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

L представляет собой O и n равно 1; или

L представляет собой связь и n равно 0 или 1;

R^{3N} выбран из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{3C} и R^4 независимо выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^5 выбран из:

(i) водорода, галогена, гидроксид и циано; и

(ii) C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

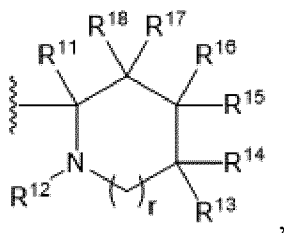
R^6 представляет собой водород; или

R^5 и R^6 вместе образуют этан-1,2-диол, соединяющий в виде мостика атомы углерода, к которым они присоединены;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, причем по меньшей мере один из R^7 и R^8 не представляет собой водород, или R^7 и R^8 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкилиден;

R^9 выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

R^{10} выбран из азетидин-1-илметила, пирролидин-1-илметила и гетероцикла, имеющего формулу:



в которой  указывает точку присоединения, и

r выбран из 0 и 1;

R^{11} представляет собой водород, и R^{12} выбран из водорода и из C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, при условии, что R^{12} представляет собой водород, тогда R^1 и R^2 образуют конденсированное кольцо; или

R^{11} и R^{12} вместе образуют пропан-1,3-диол, соединяющий в виде мостика атомы углерода и азота, к которым они соответственно присоединены;

каждый R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена, или R^{13} и R^{16} отсутствуют и R^{14} и R^{15} , вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированное бензольное кольцо, в котором каждый неконденсированный атом углерода является незамещенным или замещен необязательным заместителем, независимо выбранным из:

(i) галогена, гидроксид и циано; а также

(ii) C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкокси, каждый из которых замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена; и

каждый R^{17} и R^{18} независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила, который замещен 0-3 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена;

при условии, что соединение формулы 1 не представляет собой:

N-(1-фенилэтил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид; или

N-(1-(3,4-дихлорфенил)пропил)-3-(пирролидин-1-ил)пропанамид.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение или фармацевтически приемлемую соль, как определено в п. 30; и

фармацевтически приемлемый эксципиент.

32. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, как определено в п. 30, для лечения заболевания, расстройства или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера, депрессии, тревоги, шизофрении, биполярного расстройства, аутизма, эпилепсии, боли и гиперактивного расстройства.

33. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния у субъекта, включающий введение субъекту соединения или фармацевтически приемлемой соли, как определено в п. 30, отличающийся тем, что заболевание, расстройство или состояние выбрано из болезни Альцгеймера, депрессии, беспокойства, шизофрении, биполярного расстройства, аутизма, эпилепсии, боли и гиперактивного расстройства.

34. Комбинация, содержащая соединение или фармацевтически приемлемую соль как определено в п. 30 и по меньшей мере один дополнительный фармакологически активный агент.

35. Комбинация по п. 34, отличающаяся тем, что дополнительный фармакологически активный агент выбран из ингибиторов бета-секретазы, ингибиторов гамма-секретазы, ингибиторов HMG-CoA редуктазы, нестероидных противовоспалительных средств, витамина E, антиамилоидных антител, антидепрессантов, антипсихотических средств, анксиолитиков и противосудорожных средств.

По доверенности