

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045414**(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.11.23**

**(51)** Int. Cl. **C07D 401/00** (2006.01)

**(21)** Номер заявки  
**202091481**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.01.17**

**(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ АЛКИНИЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ  
ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ**

**(31)** 201841001978

**(56)** US-B2-7368572  
WO-A1-2013170774

**(32)** 2018.01.17

**(33)** IN

**(43)** 2020.12.03

**(86)** PCT/IB2019/050387

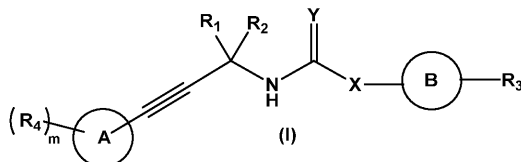
**(87)** WO 2019/142126 2019.07.25

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ОРИДЖЕН ДИСКАВЕРИ  
ТЕКНОЛОДЖИС ЛИМИТЕД (IN)**

**(72)** Изобретатель:  
**Чиканна Динеш, Кхаирнар Винаяк В.,  
Рамачандра Муралидхара, Сатям  
Лина Кхаре (IN)**

**(74)** Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

**(57)** Изобретение относится к замещенным алкиниленовым соединениям, представленным соединением формулы (I), и фармацевтически приемлемым солям указанных соединений. Согласно настоящему изобретению также предложены способы лечения рака или пролиферативного нарушения с использованием указанных соединений.



**B1**

**045414**

**045414**

**B1**

### Родственные заявки

Заявка на настоящий патент испрашивает приоритет согласно индийской предварительной заявке номер 201841001978, поданной 17 января 2018 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### Область техники

Настоящее изобретение относится к новым замещенным алкиниленовым производным формулы (I) и фармацевтически приемлемым солям указанных соединений.

Также согласно настоящему изобретению предложен способ лечения рака или пролиферативного нарушения с использованием указанных соединений.

### Уровень техники

Рак характеризуется в первую очередь увеличением числа аномальных клеток, образованных из определенной нормальной ткани, инвазией указанных аномальных клеток в соседние ткани, или распространением с лимфой или кровью злокачественных клеток в региональные лимфатические узлы и отдаленные участки (метастазы). Клинические данные и молекулярно-биологические исследования показали, что рак представляет собой многостадийный процесс, начинающийся с небольших предопухолевых изменений, которые в определенных условиях могут развиваться в неоплазию. Неопластическое поражение может развиваться клональным способом и развивается с увеличением инвазивности, роста, метастазирования и гетерогенности, особенно в тех условиях, когда неопластические клетки выходят из-под контроля иммунной системы хозяина (Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17.1-17.12) (3<sup>rd</sup> ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

В медицинской литературе описаны разнообразные типы рака. Примеры включают рак легкого, толстой кишки, прямой кишки, простаты, молочной железы, головного мозга и тонкого кишечника. Частота рака возрастает по мере старения популяции, возникновения новых видов рака и роста предрасположенных популяций (например, людей, пораженных СПИДом или подвергающихся чрезмерному воздействию условий окружающей среды). Рак можно лечить при помощи хирургического вмешательства, химиотерапии, радиационной терапии, гормональной терапии, таргетной терапии и синтетической летальности, однако эти варианты лечения рака ограничены и у них существуют серьезные побочные эффекты. Например, в случае рака крови (например, множественной миеломы), когда традиционная химиотерапия и пересадка костного мозга не подходят в качестве подходящих вариантов лечения, в качестве лечения остается очень мало вариантов. Следовательно, существует очень большая потребность в новых способах и композициях, которые можно применять для лечения пациентов, страдающих раком.

Представлены несколько публикаций, показывающих разнообразные соединения, применяемые в качестве противораковых агентов, такие как WO2017177316A1, заявитель 3R VALO, S.E.C., имеющая название "Aminobenzoic acid derivatives for use as anti-inflammatory agents, anti-metastatic agents and/or anticancer agents" ("Производные аминобензойной кислоты для применения в качестве противовоспалительных агентов, антиметастатических агентов и/или противораковых агентов"); WO2016161342A2, заявитель Threshold Pharmaceuticals, имеющая название "Nitrobenzyl derivatives of anti-cancer agents" ("Нитробензилные производные противораковых агентов"); WO2008039489 A2, заявитель Celgene Corporation, имеющая название "5-Substituted quinazolinone derivatives and compositions comprising and methods of using the same" ("5-замещенные производные хиназолинона, композиции, содержащие указанные соединения, и способы их применения"); WO2005047266 A1, заявитель Lorus Therapeutics Inc. имеющая название "Aryl imidazoles and their use as anti-cancer agents" ("Арилимидазолы и их применение в качестве противораковых агентов"); EP2632916B1, выданный INST Medical W & E HALL (AU), имеющий название "Novel anti-cancer agents" ("Новые противораковые агенты").

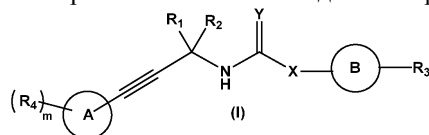
В публикации Ghorab et al. (Anticancer Agents Med Chem. 2017; 17(10):1411-1425), имеющей название "Novel thiourea derivatives bearing sulfonamide moiety as anticancer agents through COX-2 inhibition" ("Новые производные тиомочевины, содержащие сульфонамидный фрагмент, в качестве противораковых агентов, ингибирующих COX-2"), описано исследование противораковой активности целевых соединений путем ингибирования фермента COX-2; в публикации Gupta MK et al. (World J Gastroenterol 2003; 9(6): 1144-1155), имеющей название "Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis" ("Механизм индуцированного опухолью ангиогенеза и его регуляция"), описано состояние исследований и оценка антиангиогенной терапии в клинических исследованиях на людях; в публикации Boichuk S et al. (Anti-cancer Drugs, 2016, 27, No. 7, 620-34), имеющей название "Ethyl-2-amino-pyrrole-3-carboxylates are novel potent anticancer agents that affect tubulin polymerization, induce G2/M cell-cycle arrest, and effectively inhibit soft tissue cancer cell growth in vitro" ("Этил-2-аминопиррол-3-карбоксилаты, представляющие собой новые эффективные противораковые агенты, влияющие на полимеризацию тубулина, индуцирующие остановку клеточного цикла G2/M и эффективно ингибирующие рост клеток рака мягких тканей in vitro"), представлены новые по структуре антимитотические соединения, демонстрирующие молекулярные и клеточные механизмы, согласующиеся с другими антимитотическими противораковыми агентами; в публикации D. Rodriguez-Hernandez (Eur. J. Med. Chem., 2016, 115, 257-67), имеющей название "Novel hederagenin-triazolyl derivatives as potential anti-cancer agents" ("Новые гедеранин-триазолильные производные в качестве потенциальных противораковых агентов"), описан синтез ряда новых арил-1H-1,2,3-

триазол-4-ил-сложноэфирных и амидных производных гедерагенина; в публикации В.А. Dar et al. (Eur. J. Med. Chem., 2016, 111, 26-32), имеющей название "Synthesis and screening of ursolic acid-benzylidene derivatives as potential anti-cancer agents" ("Синтез и скрининг бензилидиновых производных урсоловой кислоты в качестве потенциальных противораковых агентов") описана многообещающая биологическая активность урсоловой кислоты, позволяющая осуществить ее широкую химическую модификацию для разработки более эффективных противоопухолевых агентов.

Главным аспектом лечения рака является химиотерапия с использованием противораковых агентов. Несмотря на достигнутый огромный прогресс в данной области, поскольку химиотерапия редко бывает простой, сохраняется неудовлетворенная потребность в разработке новых и улучшенных соединений и композиций противораковых агентов, действующих посредством различных механизмов и путей.

#### Краткое описание изобретения

Один из аспектов настоящего изобретения включает соединения формулы (I)



или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения; где

А представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

X представляет собой N-R<sub>y</sub> или отсутствует;

Y представляет собой O, S или NCN;

В представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил или 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S; причем арил, циклоалкил или гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галогена и оксогруппы;

R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой водород или незамещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное циклоалкильное кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой -C(O)R<sub>a</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>, =NOR<sub>a</sub>, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, или (3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; причем гетероарил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галогена, оксогруппы или -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>4</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, ацетилен, ацил, гидроксид, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил или -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; причем циклоалкил незамещен или замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sub>a</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил или 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S; причем (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галогена, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, амино, амидо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино, амино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, гидроксид, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арила, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси, гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, карбоксильной группы, -C(O)OR<sub>11</sub>, -C(O)SR<sub>11</sub>, -SC(O)R<sub>11</sub>-оксогруппы(=O) и -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>x</sub> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, ацил или -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил;

R<sub>y</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>b</sub> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил;

R<sub>11</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

"m" представляет собой 0, 1, 2 или 3.

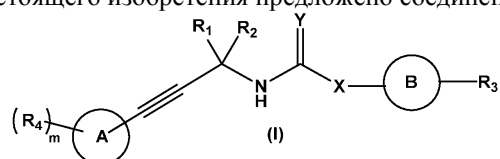
В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака или пролиферативного нарушения, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), как описано выше, или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения, пациенту, нуждающемуся в указанном лечении.

### Подробное описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены замещенные алкиниленовые соединения, называемые соединениями формулы (I), подходящие в качестве противораковых агентов. Кроме того, согласно настоящему изобретению предложены фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения и производные указанных соединений в качестве терапевтических агентов.

Каждый вариант реализации представлен с целью объяснения настоящего изобретения, а не с целью ограничения настоящего изобретения. Фактически, специалисту в данной области техники будут понятны различные модификации и изменения, которые можно осуществить в соединениях, композициях и способах согласно настоящему описанию, не выходя за рамки объема или сущности настоящего изобретения. Например, признаки, показанные или описанные как часть одного варианта реализации, можно применить к другому варианту реализации для получения еще одного варианта реализации. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает такие модификации и изменения и их эквиваленты. Другие объекты, признаки и аспекты настоящего изобретения раскрыты или в явной форме представлены в следующем подробном описании. Среднему специалисту в данной области техники понятно, что настоящее обсуждение представляет собой описание примеров вариантов реализации и не должно рассматриваться как ограничение более широких аспектов настоящего изобретения.

В одном из вариантов настоящего изобретения предложено соединение формулы (I):



или фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер указанного соединения; где

A представляет собой арил или гетероарил;

X представляет собой N-R<sub>y</sub> или отсутствует;

Y представляет собой O, S или NCN;

B представляет собой арил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем арил, циклоалкил или гетероциклоалкил являются необязательно замещенными одной или более группами, выбранными из алкила, галогена и оксогруппы;

R<sub>1</sub> представляет собой алкил; и R<sub>2</sub> представляет собой водород или алкил; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное циклоалкильное кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой -C(O)R<sub>a</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>, =NOR<sub>a</sub>, гетероарил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил-; причем гетероарил и гетероциклоалкил являются необязательно замещенными одной или более группами, выбранными из алкила, галогена, оксогруппы или -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>4</sub> представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, циано, алкокси, арилокси, алкоксиарил, гидроксиалкил, ацетилен, ацил, гидроксид, циклоалкил или -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; причем циклоалкил необязательно замещен алкилом;

R<sub>a</sub> представляет собой алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются необязательно замещенными одной или более группами, выбранными из алкила, галогена, арила, циклоалкила, галогеналкила, амина, амида, алкиламина, аминоалкила, гидроксила, циано, алкокси, алкоксиарила, арилокси, гидроксиалкила, карбоновой кислоты, сложного эфира, сложного тиоэфира, оксогруппы (=O) и -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>x</sub> представляет собой водород, алкил, алкенил, ацил или -C(O)циклоалкил;

R<sub>y</sub> представляет собой водород или алкил;

R<sub>b</sub> представляет собой водород, алкил или алкенил;

"m" представляет собой 0, 1, 2 или 3.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где X представляет собой NH.

В некоторых вариантах реализации X отсутствует.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где Y представляет собой O.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где A представляет собой арил.

В некоторых вариантах реализации A представляет собой фенил.

В некоторых вариантах реализации A представляет собой фенил, замещенный "m" группами R<sub>4</sub>. В некоторых вариантах реализации m представляет собой 1, 2 или 3. В некоторых конкретных вариантах реализации "m" представляет собой 1 или 2.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (I) или

фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где В представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенные одной или более группами, выбранными из алкила, галогена или оксогруппы.

В некоторых вариантах реализации В представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил; причем гетероциклоалкил необязательно замещен оксогруппой.

В некоторых вариантах реализации В представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_1$  представляет собой алкил; и  $R_2$  представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное циклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах реализации  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или цикlopентильное кольцо.

В некоторых вариантах реализации  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропил.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_3$  представляет собой  $-C(O)R_a$ ,  $-NHS(O)_2R_a$  или  $-NR_bC(O)R_a$ .

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_3$  представляет собой  $-C(O)R_a$ ; при этом  $R_a$  такой, как определено для соединения формулы (I).

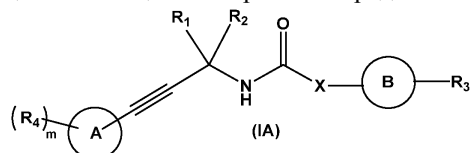
В некоторых вариантах реализации  $R_a$  представляет собой алкенил, циклоалкил или гетероциклоалкил; причем алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из алкила, галогена, арила, циклоалкила, галогеналкила, amino, амидо, алкиламино, aminoалкила, гидроксила, циано, алкокси, алкоксиарила, арилокси, гидроксиалкила, карбоновой кислоты, сложного эфира, сложного тиоэфира, оксогруппы ( $=O$ ) или  $-C(O)R_x$ .

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_3$  представляет собой гетероциклоалкил, необязательно замещенный группой  $-C(O)R_x$ .

В некоторых вариантах реализации  $R_b$  представляет собой водород или алкил.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_4$  представляет собой алкил, галоген, галогеналкил или циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен алкилом.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IA):



или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения;

где А,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , В, Х и m такие, как определено для соединения формулы (I).

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IA) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где Х представляет собой NH.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IA) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где А представляет собой арил.

В некоторых вариантах реализации А представляет собой фенил.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IA) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где В представляет собой циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенные одной или более группами, выбранными из алкила, галогена или оксогруппы.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IA) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где В представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IA) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где В представляет собой цикlopентильное или циклогексильное кольцо.

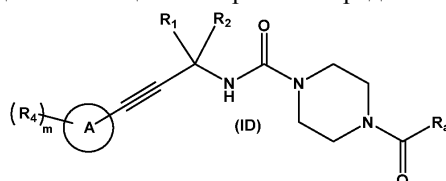
Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IA) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_3$  представляет собой  $-C(O)R_a$ ,  $-S(O)_2R_a$ ,  $-NHS(O)_2R_a$ ,  $-NR_bC(O)R_a$  или  $=NOR_a$ .



фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_4$  представляет собой алкил, галоген, галогеналкил или циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен алкилом.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IC) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где "m" представляет собой 2.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (ID):



или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения;

где A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_a$  и m такие, как определено для соединения формулы (I).

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (ID) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где A представляет собой арил.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (ID) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_1$  представляет собой алкил; и  $R_2$  независимо представляет собой водород.

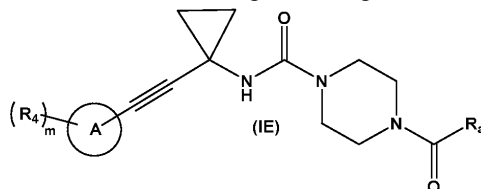
Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (ID) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_a$  представляет собой алкенил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются необязательно замещенными одной или более группами, выбранными из галогена, арила, галогеналкила или карбоновой кислоты.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (ID) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_4$  представляет собой алкил, галоген, галогеналкил или циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен алкилом.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (ID) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_4$  представляет собой галоген.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (ID) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где m представляет собой 2.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IE):



или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения;

где A,  $R_4$ ,  $R_a$  и m такие, как определено для соединения формулы (I).

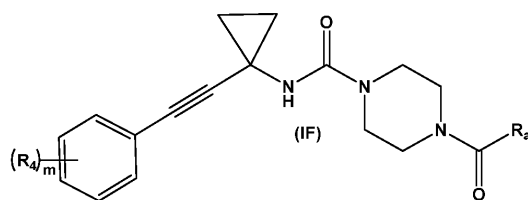
Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IE) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где A представляет собой арил.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IE) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_a$  представляет собой алкенил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одной или более группами, выбранными из галогена, арила, галогеналкила или карбоновой кислоты.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IE) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_4$  представляет собой галоген.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IE) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где m представляет собой 2.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IF):



или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения;

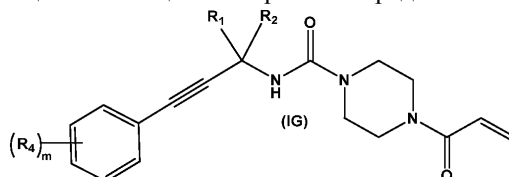
где  $R_4$ ,  $R_a$  и  $m$  такие, как определено для соединения формулы (I).

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IF) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_a$  представляет собой алкенил, циклоалкил или гетероциклоалкил, причем алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются необязательно замещенными одной или более группами, выбранными из галогена, арила, галогеналкила или карбоновой кислоты.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IF) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_4$  представляет собой галоген.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IF) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $m$  представляет собой 2.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IG):



или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения;

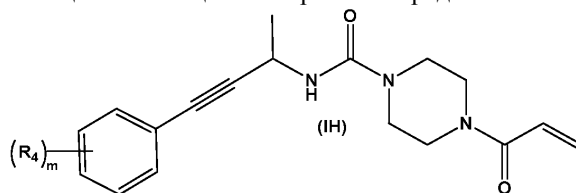
где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  и  $m$  такие, как определено для соединения формулы (I).

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IG) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_1$  представляет собой алкил;  $R_2$  независимо представляет собой водород.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IG) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_4$  представляет собой галоген.

Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IG) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $m$  представляет собой 2.

В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IH):



или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения;

где  $R_4$  и  $m$  такие, как определено для соединения формулы (I).

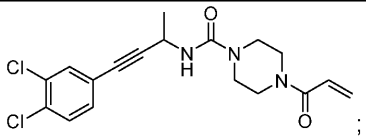
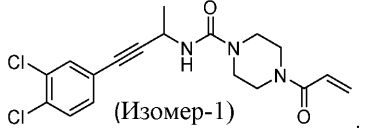
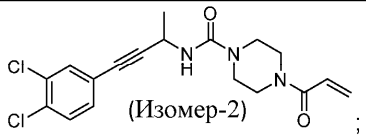
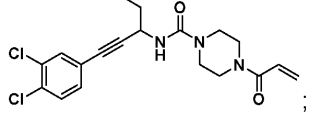
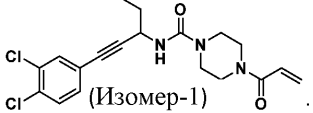
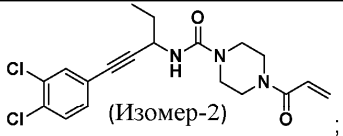
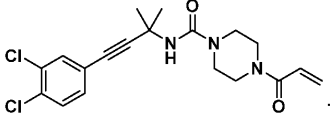
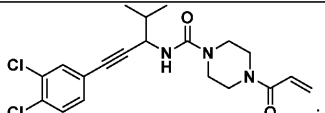
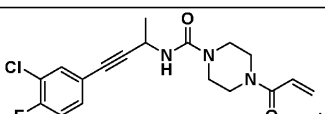
Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IH) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_4$  представляет собой галоген.

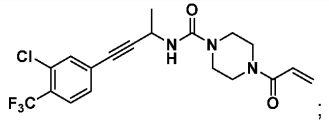
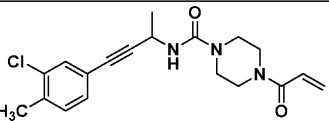
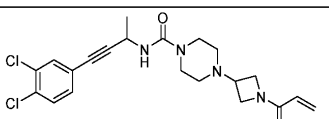
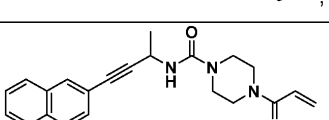
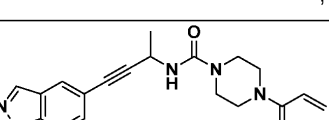
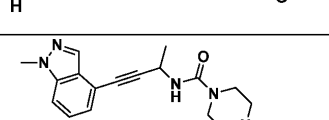
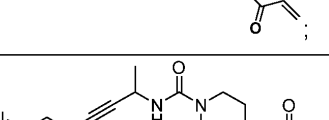
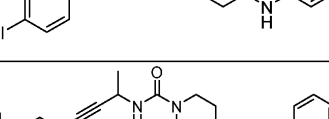
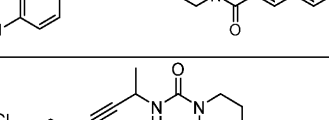
Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IH) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $R_4$  представляет собой хлор.

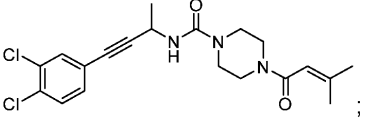
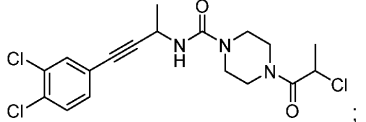
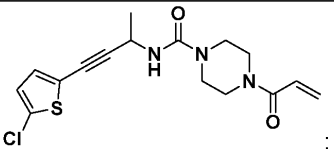
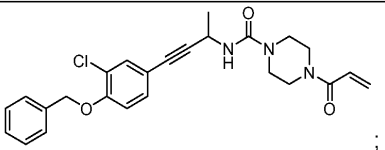
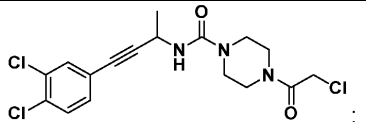
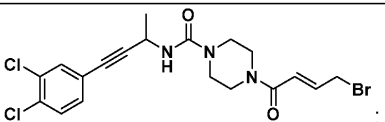
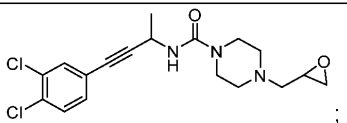
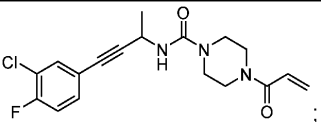
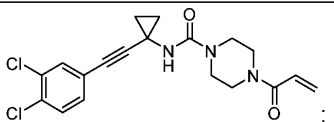
Согласно одному из вариантов реализации, в частности предложено соединение формулы (IH) или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, где  $m$  представляет собой 2.

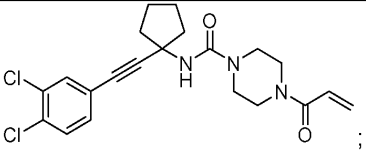
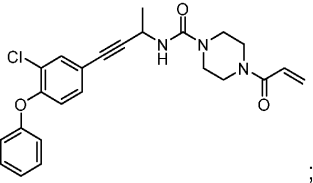
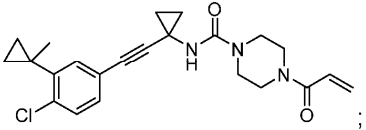
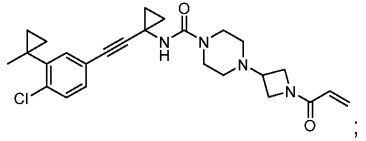
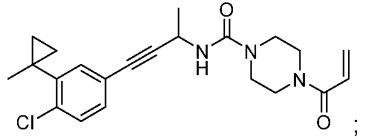
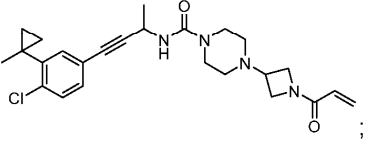
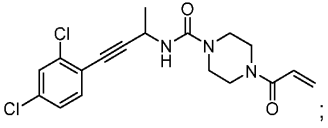
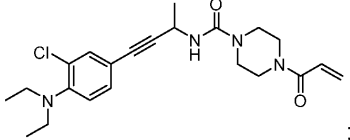
В другом варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение или фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, выбранное из:

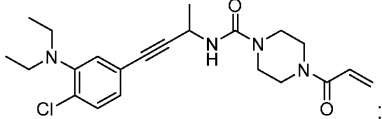
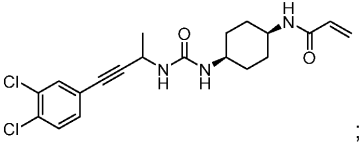
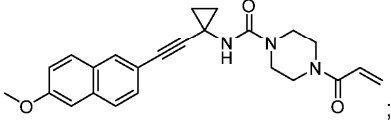
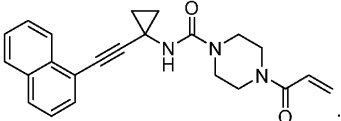
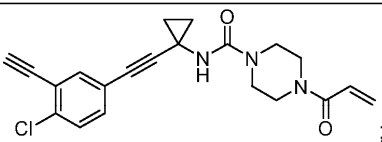
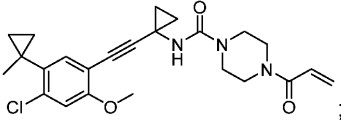
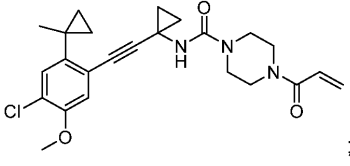
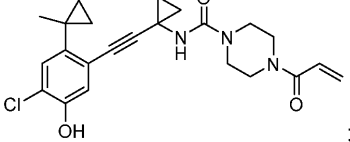
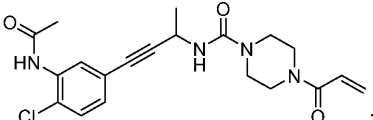


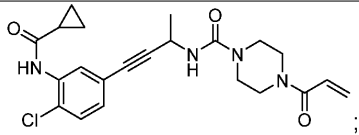
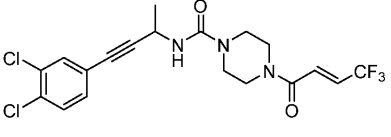
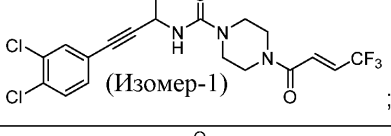
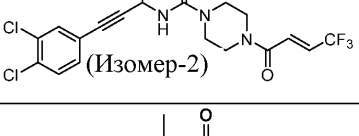
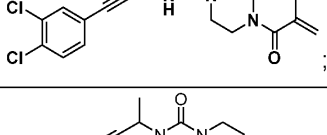
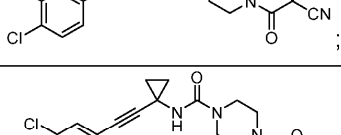
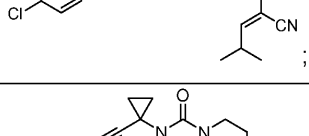
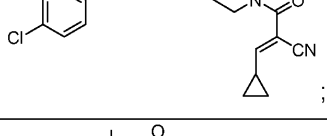
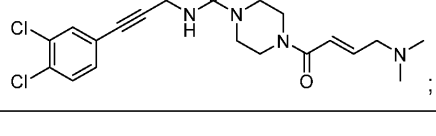
| Пример | Структура                                                                            |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      |    |
| 1a     |    |
| 1b     |    |
| 2      |    |
| 2a     |    |
| 2b     |  |
| 3      |  |
| 4      |  |
| 5      |  |

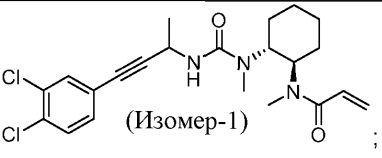
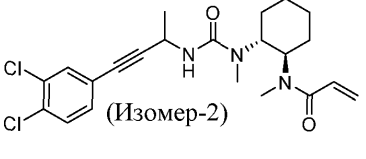
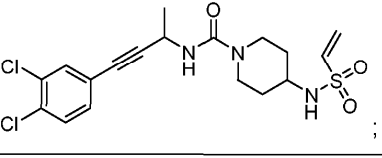
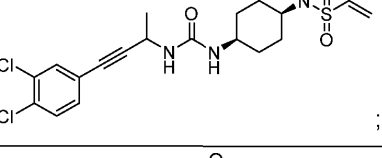
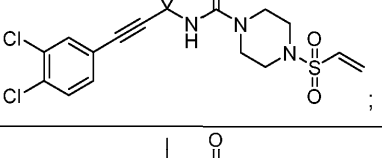
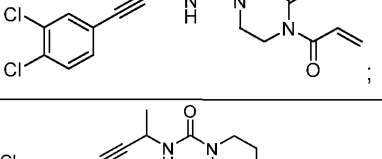
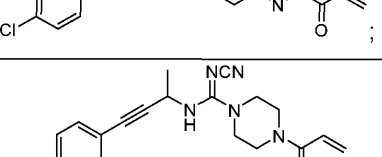
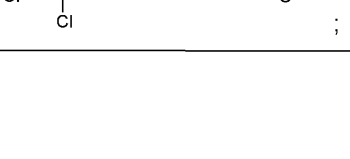
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  |    |
| 7  |    |
| 8  |    |
| 9  |    |
| 10 |    |
| 11 |    |
| 12 |   |
| 13 |  |
| 14 |  |

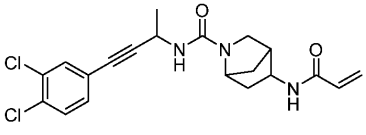
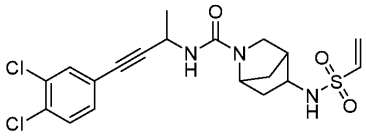
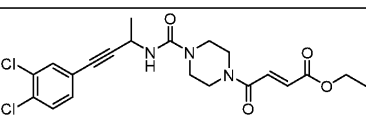
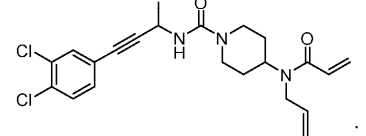
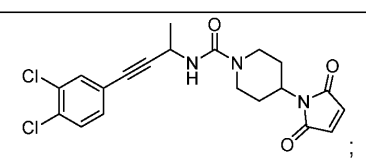
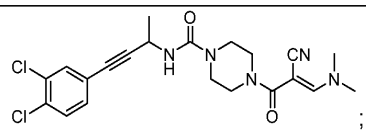
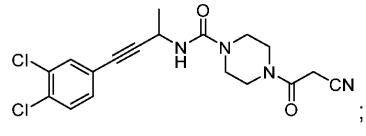
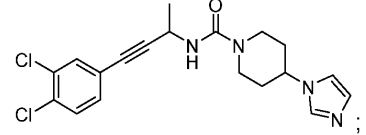
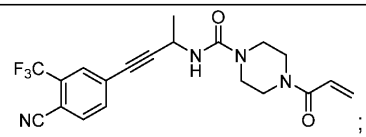
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 |    |
| 16 |    |
| 17 |    |
| 18 |    |
| 19 |    |
| 20 |   |
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 |    |
| 25 |    |
| 26 |    |
| 27 |    |
| 28 |   |
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |

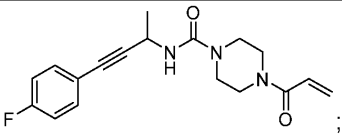
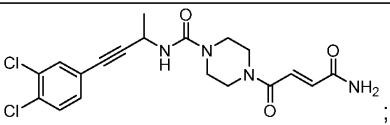
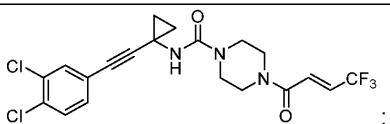
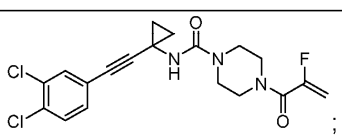
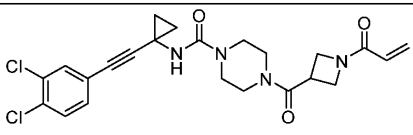
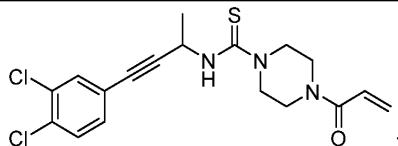
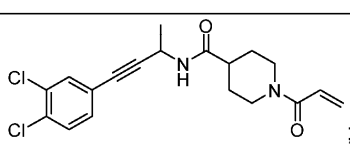
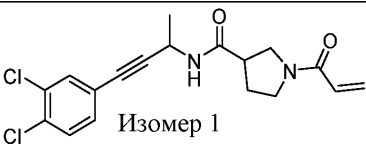
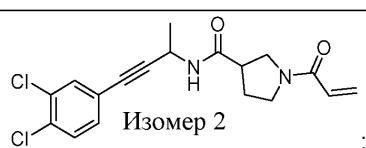
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 |    |
| 33 |    |
| 34 |    |
| 35 |    |
| 36 |    |
| 37 |   |
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |

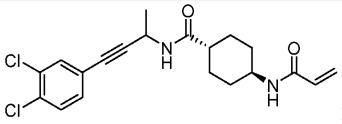
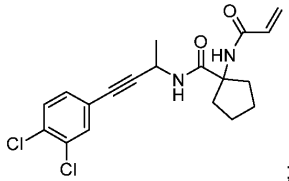
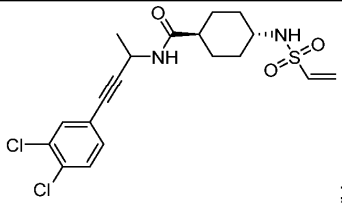
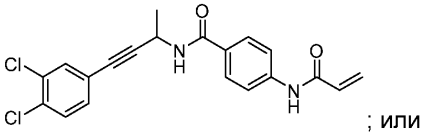
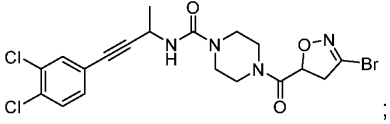
|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 41  |    |
| 42  |    |
| 42a |    |
| 42b |    |
| 43  |    |
| 44  |   |
| 45  |  |
| 46  |  |
| 47  |  |

|     |                                                                                                    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48a | <br>(Изомер-1) ; |
| 48b | <br>(Изомер-2) ; |
| 49  | <br>;            |
| 50  | <br>;            |
| 51  | <br>;           |
| 52  | <br>;          |
| 53  | <br>;          |
| 54  | <br>;          |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 55 |    |
| 56 |    |
| 57 |    |
| 58 |    |
| 59 |    |
| 60 |   |
| 61 |  |
| 62 |  |
| 63 |  |



|    |                                                                                                  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64 |                |
| 65 |                |
| 66 |                |
| 67 |                |
| 68 |                |
| 69 |               |
| 70 |              |
| 71 | <br>Изомер 1 |
| 72 | <br>Изомер 2 |

|    |                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 73 |   |
| 74 |   |
| 75 |   |
| 76 |   |
| 77 |  |

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), или фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер указанного соединения, и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению, или фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру указанного соединения, для применения в качестве лекарственного средства.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно соединению формулы (I), дополнительно содержит по меньшей мере один агент, выбранный из противоракового агента, химиотерапевтического агента и антипролиферативного соединения.

В некоторых вариантах реализации ожидают, что соединения согласно настоящему изобретению будут полезны в терапии пролиферативных заболеваний, таких как рак, включая, без ограничения, карциному, включая карциному молочной железы, печени, легкого, толстой кишки, почки, мочевого пузыря, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, головы и шеи, щитовидной железы, пищевода, желудка, поджелудочной железы, яичника, желчного пузыря, шейки матки, простаты и кожи, включая плоскоклеточную карциному.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в лечении гематологических злокачественных заболеваний, включая, без ограничения, лейкозы и лимфомы, включая, без ограничения, гематопозитические опухоли лимфоидного происхождения, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, волосатоклеточную лимфому, миелому, мантийноклеточную лимфому и лимфому Беркетта, гематопозитические опухоли миелоидного происхождения, включая острые и хронические миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитарный лейкоз.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция подходит для лечения пациента с пролиферативным заболеванием. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция подходит для лечения пациента с раком. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция подходит для лечения пациента с лимфомой. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция подходит для лечения пациента с лимфомой Ходжкина, лимфомой Беркетта, неходжкинской лимфомой, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой или лимфомой MALT-типа. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция подходит для лечения пациента с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой.

Фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер указанного соединения, и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит по меньшей мере один агент, выбранный из противоракового агента, химиотерапевтического агента и антипролиферативного соединения.

Композиции и способы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения индивидуума, нуждающегося в указанном лечении. В некоторых вариантах реализации индивидуум представляет собой млекопитающее, такое как человек или другое млекопитающее. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологический буферный солевой раствор, или другие растворители или среды, такие как глицерин, масла, такие как оливковое масло, или подходящие для инъекций органические сложные эфиры. В предпочтительном варианте реализации, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности для инвазивных путей введения (т.е. путей, таких как инъекция или имплантация, исключающих транспортировку или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апиогенным или по существу апиогенным. Наполнители могут быть выбраны, например, для обеспечения отсроченного высвобождения агента или для селективного нацеливания на один или более типов клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в форме дозированных единиц, таких как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофилизат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и тому подобное. Композиция также может находиться в системе для чрескожной доставки, например, кожном пластыре. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, действующие, например, для стабилизации, увеличения растворимости или увеличения всасывания соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиокислители, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или наполнители. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат фармацевтической композиции может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение согласно настоящему изобретению. Липосомы, например липосомы, содержащие фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно легко изготавливать и вводить.

Составы легко можно представлять в форме дозированных единиц и можно получать при помощи любых способов, хорошо известных в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения одной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от организма, лечение которого проводят, и конкретного пути введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения одной дозированной формы, будет в общем представлять собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. В целом, в расчете на сто процентов, указанное количество будет варьироваться от примерно 1 процента до примерно 99 процентов активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 процентов до примерно 70 процентов, наиболее предпочтительно, от примерно 10 процентов до примерно 30 процентов.

Способы получения таких составов или композиций включают стадию объединения активного соединения, такого как соединение согласно настоящему изобретению, с носителем и необязательно одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем, составы получают путем однородного и тщательного объединения соединения согласно настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкодисперсными твердыми носителями, или обоими указанными вариантами, а затем, при необходимости, формования продукта.

Составы согласно настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут иметь форму капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), облаток, пилюль, таблеток, леденцов (с ароматизированной основой, обычно сахарозой и акациевой или трагакантовой камедью), лиофилизата, порошков, гранул, или форму раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с инертной основой, такой как желатин и глицерин, или сахароза и камедь акации) и/или в виде полос-

каний для полости рта и подобных форм, каждая из которых содержит заранее заданное количество соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения можно также вводить в виде боллуса, электуария или пасты.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер указанного соединения, и один или более терапевтически активных совместно вводимых агентов.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для приготовления лекарственного средства для лечения рака.

Способы лечения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения для применения в качестве лекарственного средства.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения рака или пролиферативного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ ингибирования роста опухолевых клеток и/или метастазирования путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы лечения рака или пролиферативного заболевания путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера указанного соединения.

В некоторых вариантах реализации рака или пролиферативное заболевание выбрано из солидной опухоли, доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, желудка, влагалища, яичников, опухолей желудка, молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, легкого, шейки матки, яичка, кожи, костей или щитовидной железы; саркомы, глиобластом, нейробластом, множественной миеломы, рак желудочно-кишечного тракта, опухоли головы и шеи, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии простаты, неоплазии, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом, ходжкинской и неходжкинской, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы; гематологических злокачественных образований, выбранных из лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), DLBCL активированных В-клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной эффузионной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазматического лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), лимфомы маргинальной зоны селезенки, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, плазмацитомы и множественной миеломы.

В некоторых вариантах реализации рака или пролиферативное заболевание выбрано из лимфомы, лейкоза, рака молочной железы, рака легкого (немелкоклеточного рака легкого), рака толстой кишки, колоректального рака, рака головного мозга (глиома, медуллобластома и эпендимомы); семейного аденоматозного полипоза (FAP) и пищевода Барретта.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы (I), фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, для применения для лечения рака, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, хронической реакции "трансплантат против хозяина", метаболического нарушения, наследственного заболевания, связанного с гормонами заболевания, иммунодефицитных нарушений, состояния, ассоциированного с гибелью клеток, деструктивного костного нарушения, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, болезни печени или сердечно-сосудистого нарушения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения формулы (I), фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер указанного соединения, для применения для управления синдромом высвобождения цитокина, ассоциированным с терапией рекрутинга Т-клеток, включая терапию CAR-T.

В некоторых вариантах реализации предложено применение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера указанного соединения для изготовления лекарственного средства для лечения рака, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, хронической реакции "трансплантат против хозяина", метаболического нарушения, наследственного заболевания, связанного с гормонами заболевания, иммунодефицитных нарушений, состояния, ассоциированного с гибелью клеток, деструктивного костного нарушения, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, болезни печени или сердечно-сосудистого нарушения.

В некоторых вариантах реализации предложен способ управления синдромом высвобождения цитокина, ассоциированным с терапией рекрутинга Т-клеток, включая терапию CAR-T, включающий вве-

дение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В некоторых вариантах реализации предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения и предотвращения пролиферативного заболевания. В некоторых вариантах реализации пролиферативное заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации пролиферативное заболевание представляет собой доброкачественное новообразование, ассоциированное с ангиогенезом заболевание, воспалительное заболевание, ауто-воспалительное заболевание, хроническую реакцию "трансплантат против хозяина" или аутоиммунное заболевание. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой лимфому Ходжкина. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой лимфому Беркитта. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой лимфому MALT-типа. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому В-клеток терминального центра (GCB-DLBCL) или первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому активированных В-клеток (ABC-DLBCL).

В любом из вышеуказанных вариантов реализации рак или пролиферативное нарушение выбрано из группы, состоящей из солидной опухоли, доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, желудка, влагалища, яичников, опухолей желудка, молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, легкого, шейки матки, яичка, кожи, костей или щитовидной железы; саркомы, глиобластом, нейробластом, множественной миеломы, рак желудочно-кишечного тракта, опухоли головы и шеи, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии простаты, неоплазии, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом, ходжкинской и неходжкинской, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы; гематологических злокачественных образований, выбранных из лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), DLBCL активированных В-клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной эффузионной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазматического лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), лимфомы маргинальной зоны селезенки, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, плазматомы и множественной миеломы.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для модулирования путей передачи сигналов, влияющих на рак, воспалительные нарушения или аутоиммунные заболевания.

В некоторых вариантах реализации путь, на который влияют соединения согласно настоящему изобретению, включает усиливающие рост пути, происходящие из рецепторов на поверхности клетки.

В некоторых вариантах реализации усиливающий рост путь, на который воздействуют соединения согласно настоящему изобретению, включают сигнальный путь рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют один или более компонентов сигнального пути EGFR, включая K-Ras, B-Raf, MEK и ERK.

В некоторых вариантах реализации усиливающий рост путь, на который влияют соединения согласно настоящему изобретению, включает путь В-клеточного рецептора (BCR).

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют один или более компонентов пути BCR, включая комплекс CARD11-BCL10-MALT1 (CBM).

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют один или более компонентов пути BCR, что приводит к ингибированию расщепления субстратов MALT1-протеазы, включая A20 и RelB.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют один или более компонентов пути BCR, что приводит к ингибированию транскрипционного фактора NFkB.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют один или более компонентов пути BCR, что приводит к ингибированию секреции цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-10.

В некоторых вариантах реализации путь, на который влияют соединения согласно настоящему изобретению, включает путь Т-клеточного рецептора (TCR).

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют один или более компонентов пути TCR, что приводит к ингибированию секреции цитокинов, таких как ИЛ-17 и IFN-γ.

Способ (способы) лечения согласно настоящему изобретению включает введение безопасного и

эффективного количества соединения согласно формуле (I) или фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера указанного соединения, пациенту (в частности, человеку), нуждающемуся в указанном лечении.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для управления синдромом высвобождения цитокина, ассоциированным с терапией рекрутинга Т-клеток.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено применение соединений согласно настоящему изобретению для управления синдромом высвобождения цитокина, ассоциированным с терапией Т-клетками, экспрессирующими химерный антигенный рецептор (CAR-T).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) можно применять для лечения рака, включая лимфому и лейкоз.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) можно применять для лечения рака, включая рак молочной железы.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) можно применять для лечения рака, включая рак легкого, в частности, немелкоклеточный рак легкого.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) можно применять для лечения рака, включая рак толстой кишки и колоректальный рак.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) можно применять для лечения рака, включая рак головного мозга, включая глиому, медуллобластому и эпендимому.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) можно применять для лечения рака, включая семейный аденоматозный полипоз (FAP).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) можно применять для лечения рака, включая пищевод Барретта.

Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины в настоящем описании имеют значения, обычно понимаемые под ними специалистами в рассматриваемой области техники. В описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано обратное, следующие термины имеют указанные значения для облегчения понимания настоящего изобретения.

Формы единственного числа включают указание на множественное число, если контекст явно не предписывает иное.

Термины "необязательно" или "необязательный" означают, что указанное далее явление или обстоятельство могут наблюдаться или не наблюдаться, и что описание включает как случаи наличия явления или обстоятельства, так и случаи их отсутствия. Например, "необязательно замещенный алкил" относится к алкилу, который может быть замещенным, а также к тому случаю, когда алкил не является замещенным.

Термин "замещенный" относится к фрагментам, содержащим заместители, замещающие водород при одном или более атомах углерода в основной цепи. Понятно, что "замещение" или "замещенный" включает явное допущение, что указанное замещение согласуется с допустимыми валентностями замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое не подвергается самопроизвольному превращению, такому как перегруппировка, циклизация, отщепление и т.д. В настоящем описании термин "замещенный" включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимых заместителей может быть один или более, и они могут быть одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. В настоящем изобретении такие гетероатомы, как азот, могут иметь водородные заместители и/или допустимые заместители органических соединений согласно настоящему описанию, соответствующие валентностям гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители согласно настоящему описанию, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиацетат или тиоформиат), алкоксил, оксо, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, аминок, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамил, сульфонамидо, сульфониол, гетероарил, гетероциклоалкил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники понятно, что заместитель, в свою очередь, сам может являться замещенным. Если явно не указано при помощи термина "незамещенный", указания на химические фрагменты следует рассматривать как включающее замещенные варианты. Например, указание на "арильную" группу явно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин "алкил" в настоящем описании относится к насыщенным алифатическим группам, включая, без ограничения, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-линейные алкильные группы или C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-разветвленные алкильные группы. Предпочтительно, "алкил" относится к C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-линейным алкильным группам или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-разветвленным алкильным группам. Наиболее предпочтительно, "алкильная" группа относится к C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-линейным алкильным группам или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-разветвленным алкильным группам. Примеры "алкила" включают, без огра-

ничения, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил и 4-октил. "Алкильная" группа может необязательно являться замещенной.

Термин "гетероалкил" в настоящем описании относится к линейной или разветвленной алкильной группе, в которой один или более атомов углерода заменены гетероатомом, выбранным из S, O, P и N; где "алкильная" группа такая, как определено выше. Примеры гетероалкилов включают алкильные простые эфиры, вторичные и третичные алкиламины, амиды, алкилсульфиды и алкилдисульфиды. Группа может являться концевой группой или мостиковой группой.

Термин "алкенил" в настоящем описании относится к углеродной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, причем цепь может быть линейной, разветвленной или комбинацией указанных вариантов. Примеры "алкенила" включают, без ограничения, винил, аллил, изо-пропенил, пентенил, гексенил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил и 2-метил-2-бутенил.

Аналогично, "алкенилен" относится к двухвалентному "алкенильному" радикалу, как определено выше.

Термин "алкинил" относится к линейным или разветвленным углеродным цепям с одной или более тройными связями и числом атомов в диапазоне от 2 до 6.

Аналогично, "алкинилен" относится к двухвалентному "алкинильному" радикалу, как определено выше.

Термин "гало" или "галоген", отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает фтор, хлор, бром или иод.

Термин "галогеналкил" обозначает алкил, замещенный одним или более атомами галогена, при этом галоген и алкильная группа такие, как определено выше. Термин "гало", взаимозаменяемо с термином "галоген", обозначает F, Cl, Br или I. Примеры "галогеналкила" включают, без ограничения, фторметил, дифторметил, хлорметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

Термин "гидроксид" или "гидроксил", отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает -ОН.

Термин "гидроксиалкил" или "гидроксиалкил" обозначают алкил, замещенный одной или более гидроксильными группами, причем алкильные группы такие, как определено выше. Примеры "гидроксиалкила" включают, без ограничения, гидроксиметил, гидроксипропил и пропан-2-ол.

Термин "сложный эфир" в настоящем описании относится к группе  $-C(O)OR_{11}$ , где  $R_{11}$  представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин "карбоксид" или "карбоновая кислота" относится к группе, представленной формулой  $-CO_2H$ .

Термин "сложный тиоэфир" относится к группе  $-C(O)SR^{11}$  или  $-SC(O)R^{11}$ , где  $R^{11}$  представляет собой гидрокарбил.

Термин "гидрокарбил" в настоящем описании представляет собой группу, содержащую атом углерода, непосредственно связанный с остальной частью молекулы, имеющей углеводородный характер.

Термин "оксо" в настоящем описании относится к группе  $=O$ .

Термин "алкоксид" в настоящем описании относится к группе -О-алкил, где алкильные группы такие, как определено выше. Примеры  $C_1$ - $C_{10}$ -алкоксигрупп включают, без ограничения, метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси или т-бутокси. Алкоксигруппа может необязательно быть замещенной одной или более подходящими группами.

Термин "алкоксиарил" в настоящем описании относится к группе -О-алкил, которая присоединена к арильной группе, где алкильная и арильная группа такие, как определено в настоящем описании.

Термин "циано" в настоящем описании относится к группе  $-CN$ .

Термин "амино" в настоящем описании относится к группе  $-NH_2$ .

Термин "амид" или "амидо" в настоящем описании относится к группе  $-CONH_2$ .

Термин "алкиламино" или "циклоалкиламино" в настоящем описании относится к группе  $-NH_2$ , причем атом азота указанной группы связан с одной или двумя алкильными или циклоалкильными группами, соответственно. Примеры "алкиламино" или "циклоалкиламино" групп включают, без ограничения,  $-NHCH_3$  и  $-NH$ -циклопропил. Термин "алкиламино" также включает диалкиламиногруппы (например,  $-N(CH_3)_2$ ).

"Аминоалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, причем один или более атомов водорода в алкильной группе заменен на аминогруппу, как определено выше. Примеры аминоалкильных групп включают, без ограничения,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH(CH_3)NH_2$ ,  $-CH_2CH(CH_3)NH_2$ . Аминоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более подходящими группами.

Термин "циклоалкил" в настоящем описании, отдельно или в комбинации с другими терминами, обозначает  $-C_3$ - $C_{10}$  насыщенное циклическое углеводородное кольцо. Циклоалкил может представлять собой одно кольцо, обычно содержащее от 3 до 7 атомов углерода в кольце. Примеры моноциклических циклоалкилов включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил. Альтернативно, циклоалкил может быть полициклическим или содержать более одного кольца. Примеры полициклических циклоалкилов включают мостиковые, конденсированные и спироцикли-

ческие карбоциклы.

Термин "гетероциклоалкил" в настоящем описании относится к неароматической, насыщенной или частично насыщенной, моноциклической или полициклической 3-15-членной кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранные из O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH или C(O), в то время как остальные атомы в кольце независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. Термин "гетероциклоалкил" также относится к мостиковой бициклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранные из O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH или C(O). Примеры "гетероциклоалкила" включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, азабициклооктанил, азоцинил, хроманил, ксантенил и N-оксиды указанных соединений. Присоединение гетероциклоалкильного заместителя может происходить через атом углерода или гетероатом. Гетероциклоалкильная группа может быть обязательно замещенной одной или более подходящими группами из вышеуказанных групп. Предпочтительно "гетероциклоалкил" относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила и N-оксидов указанных соединений. Более предпочтительно, "гетероциклоалкил" включает азетидинил, пирролидинил, морфолинил и пиперидинил. Все гетероциклоалкилы необязательно являются замещенными одной или более из вышеуказанных групп.

Термин "(гетероциклоалкил)алкил" в настоящем описании относится к алкильной группе с присоединенной гетероциклоалкильной группой, где "алкильная" и "гетероциклоалкильная" группы такие, как определено в настоящем описании.

Термин "гетероарил" в настоящем описании относится к ароматической гетероциклической кольцевой системе, содержащей от 5 до 20 атомов в кольце, например, от 5 до 10 атомов в кольце, которая может содержать одно кольцо (моноциклическая) или несколько колец (бициклическая, трициклическая или полициклическая), конденсированных или связанных ковалентно. Предпочтительно, "гетероарил" представляет собой 5-6-членное кольцо. Кольца могут содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем атомы N или S необязательно окислены, или атом N необязательно кватернизованный. Любое подходящее положение в кольце гетероарильного фрагмента может быть ковалентно связано с заданной химической структурой.

Примеры гетероарила включают, без ограничения, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1Н-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9Н-карбазолил, α-карболил, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, пиразолопиримидил, фуоропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и подобные соединения. Предпочтительно, "гетероарил" относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из группы, состоящей из фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, циннолинила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1Н-тетразолила, оксадиазолила, триазолила, пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила. Более предпочтительно, пиразолил, пиридил, оксазолил и фуранил. Все гетероарилы необязательно являются замещенными одной или более из вышеуказанных групп.

Термин "арил" в настоящем описании представляет собой необязательно замещенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую ароматическую углеводородную систему, содержащую примерно от 6 до 14 атомов углерода. Примеры C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арильной группы включают, без ограничения, фенил, нафтил, бифенил, антрил, флуоренил, инданил, бифениленил и аценафтил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более подходящими группами.

Термин "арилокси" в настоящем описании относится к группе -O-арил, где арильные группы такие, как определено выше. Примеры "арилокси" группы включают, без ограничения, фенокси или нафтилокси.

Термин "ацил" относится к группе R-CO-, где R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, определенную выше. Примеры "ацильных" групп включают, без ограничения, CH<sub>3</sub>CO-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO- или (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCO-.

Термин "гетероатом" в настоящем описании обозначает атом серы, азота или кислорода.

Термин "соединение" ("соединения") в настоящем описании включает соединения согласно настоящему изобретению.

Термины "содержит" или "содержащий" в настоящем описании в целом применяют в смысле включения, т.е. как допускающий присутствие одного или более признаков или компонентов.

Термин "или" в настоящем описании обозначает "и/или", если не указано иное.



Термин "включающий", а также другие его формы, такие как "включать", "включает" и "включенный", в настоящем описании является неограничивающим.

Термин "композиция" в настоящем описании предназначен охватывать продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также продукт, полученный, прямо или опосредованно, из комбинации определенных ингредиентов в определенных количествах. "Фармацевтически приемлемый" подразумевает, что носитель, разбавитель или наполнитель должен быть совместим с другими ингредиентами состава и не должен быть вреден для реципиента состава.

Термин "фармацевтическая композиция" в настоящем описании относится к композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения; и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая композиция обычно содержит примерно от 1% до 99%, например, примерно от 5% до 75%, или от примерно 10% до примерно 30% по массе соединения формулы (I) или (II) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения. Количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения в фармацевтической композиции может варьироваться от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, или от примерно 2,5 мг до примерно 500 мг, или от примерно 5 мг до примерно 250 мг, или в любом диапазоне, входящем в более широкий диапазон от 1 мг до 1000 мг, или выше или ниже вышеуказанного диапазона.

Термины "лечить", "лечащий" и "лечение" в настоящем описании относятся к способу облегчения или прекращения заболевания и/или сопровождающих его симптомов.

Термины "предотвращать", "предотвращающий" и "предотвращение" в настоящем описании относятся к способу предотвращения наступления заболевания и/или сопровождающих его симптомов, или недопущения возникновения заболевания у субъекта. Также термины "предотвращать", "предотвращающий" и "предотвращение" в настоящем описании включают задержку возникновения заболевания и/или сопровождающих его симптомов, и снижение риска возникновения заболевания у субъекта.

Термин "субъект" в настоящем описании может применяться взаимозаменяемо с термином "пациент" и относится к животному, предпочтительно, млекопитающему, и наиболее предпочтительно, к человеку.

Термин "терапевтически эффективное количество" в настоящем описании относится к количеству соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера указанного соединения, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер указанного соединения, эффективному для обеспечения желаемого терапевтического ответа у определенного пациента, страдающего от заболевания или нарушения, в частности, при применении соединения при заболеваниях или нарушениях, ассоциированных с раком. В частности, термин "терапевтически эффективное количество" включает такое количество соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера указанного соединения, которое при введении индуцирует положительное изменение заболевания или нарушения, лечение которого проводят, или является достаточным для предотвращения развития, или облегчения в некоторой степени симптомов заболевания или нарушения, лечение которого проводят у субъекта. Что касается терапевтического количества соединения, следует учитывать, что применяемое для лечения количество соединения должно быть достаточно низким, чтобы избежать ненужных или тяжелых побочных эффектов, что входит в объем обоснованного медицинского решения. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции будет варьироваться в зависимости от конкретного состояния, лечение которого проводят, тяжести указанного состояния, лечение или профилактику которого проводят, продолжительности лечения, природы сопутствующей терапии, возраста и состояния здоровья пациента, конкретного применяемого соединения или композиции и конкретного использованного фармацевтически приемлемого носителя.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к продукту, получаемому при реакции соединения согласно настоящему изобретению с подходящей кислотой или основанием. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических оснований, такие как соли Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn и Mn. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты включают соли аминогруппы и неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, 4-метилбензолсульфонат или п-толуолсульфонат и подобные соли. Некоторые соединения согласно настоящему изобретению (соединения формулы (I)) могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными органическими основаниями, такими как лизин, аргинин, гуанидин, диэтанолламин или метформин. Подходящие соли оснований включают, без ограничения, соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия или цинка.

"Фармацевтически приемлемый" означает подходящий для получения фармацевтической композиции, т.е., в общем, безопасный, нетоксичный и не являющийся биологически или иным образом нежелательным, и включает вещества, подходящие для фармацевтического применения у животных и людей.

Согласно настоящему изобретению также предложены способы приготовления составов соединений

согласно настоящему изобретению для фармацевтического введения.

В предпочтительном варианте реализации, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (т.е. таких путей, как инъекции или имплантация, исключающих транспортировку или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апиогенным или по существу апиогенным. Наполнители могут быть выбраны, например, для обеспечения отсроченного высвобождения агента или для селективного нацеливания на один или более типов клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в форме дозированных единиц, таких как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофилизат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и тому подобное. Композиция также может находиться в системе для чрескожной доставки, например, кожном пластыре. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Термин "стереоизомеры" относится к любым энантиомерам, диастереоизомерам или геометрическим изомерам соединений формулы (I), если они являются хиральными или содержат одну или более двойных связей. Если соединения формулы (I) и родственных формул являются хиральными, они могут существовать в рацемической или в оптически активной энантиомерной форме. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры и их смеси. Индивидуальные стереоизомеры соединений можно синтезировать из коммерчески доступных исходных материалов, содержащих хиральные центры, или путем синтеза смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереоизомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографические методики, прямое разделение энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любой другой подходящий способ, известный в данной области техники. Исходные соединения с определенной стереохимией коммерчески доступны или могут быть получены и разделены при помощи известных в данной области техники методик. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает все цис, транс, син, анти, (E) (entgegen) и (Z) (zusammen) изомеры, а также соответствующие смеси изомеров.

Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в виде отдельного лекарственного средства или в виде фармацевтической композиции, в которой соединение смешано с различными фармакологически приемлемыми материалами.

Соединения согласно настоящему изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены с использованием процедур, хорошо известных в области фармацевтики и содержат по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат одно или более соединений согласно настоящему изобретению и один или более фармацевтически приемлемых наполнителей. Обычно фармацевтически приемлемые наполнители являются одобренными регуляторными органами или в целом считаются безопасными для применения для человека или животных. Фармацевтически приемлемые наполнители включают, без ограничения, носители, разбавители, способствующие скольжению средства и смазывающие средства, консерванты, буферные агенты, хелатирующие агенты, полимеры, желеобразующие агенты, увеличивающие вязкость агенты и растворители.

Фармацевтическую композицию можно вводить пероральным, парентеральным или ингаляционным путями. Примеры парентерального введения включают введение путем инъекции, подкожным, чресслизистым, назальным и легочным путями введения.

Примеры подходящих носителей включают, без ограничения, воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, сульфат кальция, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, желатин, агар, пектин, камедь акации, стеариновую кислоту, простые эфиры низших алкилов и целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксипропилена.

Фармацевтические композиции могут также содержать один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных агентов, смачивающих агентов, суспендирующих агентов, консервирующих агентов, буферных агентов, подсластителей, вкусоароматических агентов, красителей или любую комбинацию вышеуказанных агентов.

Фармацевтические композиции могут иметь традиционную форму, например, таблеток, капсул, растворов, суспензий, инъекционных продуктов или продуктов для местного применения. Кроме того, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть изготовлена с возможностью обеспечения желаемого профиля высвобождения.

Введение соединений согласно настоящему изобретению в чистом виде или в соответствующей фармацевтической композиции можно осуществлять с использованием любого из принятых путей введения фармацевтических композиций. Путь введения может представлять собой любой путь, обеспечивающий эффективную транспортировку активного соединения согласно настоящему изобретению в под-

ходящее или желаемое место действия. Подходящие пути введения включают, без ограничения, пероральное, назальное, трансбуккальное, кожное, внутрикожное, чрескожное, парентеральное, ректальное, подкожное, внутривенное, внутриуретральное, внутримышечное или местное.

Твердые пероральные составы включают, без ограничения, таблетки, капсулы (мягкий или твердый желатин), драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или гранул), пастилки и леденцы.

Жидкие составы включают, без ограничения, сиропы, эмульсии и стерильные жидкости для инъекций, такие как суспензии или растворы.

Местные дозированные формы соединений включают мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, пропитанные повязки, и могут содержать соответствующие традиционные добавки, такие как консерванты, растворители для содействия проникновению лекарственного средства.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены при помощи традиционных методик, известных в литературе.

Подходящие дозы соединений для применения для лечения заболеваний или нарушений согласно настоящему описанию может определить специалист в соответствующей области техники. Терапевтические дозы в общем определяют на основании испытаний варьирующихся доз на людях, на основании предварительных данных, полученных в исследованиях на животных. Дозы должны быть достаточными для получения желаемой терапевтической пользы без возникновения нежелательных побочных эффектов. Путь введения, дозированные формы и подходящие фармацевтические наполнители также могут применять и регулировать специалисты в данной области техники. Все изменения и модификации считаются входящими в объем настоящего изобретения.

Согласно одному из вариантов реализации соединения согласно настоящему изобретению могут также содержать отличные от природных соотношения изотопов для одного или более атомов, составляющих указанные соединения. Например, настоящее изобретение также охватывает варианты с изотопной меткой, которые идентичны приведенным вариантам реализации, за исключением того, что один или более атомов в соединении заменены атомами, атомная масса или массовое число которых отличается от преобладающей атомной массы или массового числа для указанного атома в природе. Все изотопы любого из указанных атомов или элементов входят в объем соединений согласно настоящему изобретению и применений указанных соединений. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$  ("D"),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . Соединения согласно настоящему изобретению с изотопной меткой могут в целом быть получены при помощи методик, аналогичных показанным на схемах и/или в примерах ниже, путем замены реагента без изотопной метки реагентом с изотопной меткой.

Следующие сокращения имеют следующие определения:  $\text{BBr}_3$  - трибромид бора; ДХМ - дихлорметан; ДМА - диметилацетамид; ДМСО - диметилсульфоксид; DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин; DPPA - дифенилфосфорилазид; EDCI или EDC - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид;  $\text{NaHCO}_3$  - бикарбонат натрия; EtOH - этанол; EtI - этилиодид; диоксан.HCl - хлороводородная кислота в диоксане;  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  - сульфат натрия;  $\text{NaHMDS}$  - бис(триметилсилил)амид натрия;  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  - карбонат натрия;  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  - тиосульфат натрия;  $\text{H}_2\text{O}$  - вода; уш - уширенный; Å - ангстрем; °C - градус Цельсия; конц. - концентрированный;  $\text{CHCl}_3$  - хлороформ;  $\text{CDCl}_3$ /хлороформ-d - дейтерированный хлороформ; ДМСО-d<sub>6</sub> - дейтерированный диметилсульфоксид;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - ДХМ - дихлорметан; ДМФА - N,N-диметилформамид; Et<sub>2</sub>O - простой диэтиловый эфир; г - грамм; ч - час; НОВТ - гидроксibenзотриазол;  $^1\text{H}$  - протон; HCl - хлороводородная кислота; Гц - герц; ИПС - изопропиловый спирт; J - константа взаимодействия; ЖХ-МС - жидкостная хроматография - масс-спектрометрия; LiCl - хлорид лития; LiOH - гидроксид лития; НАТУ - 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида гексафторфосфат; ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; хиральная ВЭЖХ - хиральная высокоэффективная жидкостная хроматография; MeOH - метанол; М - молярный; МГц - мегагерц (частота); МС - масс-спектрометрия; ммоль - миллимоль; мл - миллилитр; мин - минута; моль - моль;  $\text{M}^+$  - молекулярный ион; m/z - отношение массы к заряду; N - нормальность; ЯМР - ядерный магнитный резонанс; NMM - N-метилморфолин; Et<sub>3</sub>N или TEA - триэтиламин; ppm - миллионные доли; кт/КТ - комнатная температура; с - синглет; д - дублет, т - триплет; кв - квартет; м - мультиплет; дд - дублет дублетов; тд - триплет дублетов; квд - квартет дублетов; ддд - дублет дублетов дублетов; дт - дублет триплетов; ддт - дублет дублетов триплетов; п - пентет; ТВТУ - O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурион тетрафторборат; ТСХ - тонкослойная хроматография; ТГФ - тетрагидрофуран; % - процент; мкм - микрометр; мкл - микролитр; мкмоль - микромоль; δ - дельта; безв. - безводный; и ± - рацемическая смесь.

Общие методы получения.

Следующее общее руководство применимо ко всем описанным экспериментальным методикам. Если не указано иное, эксперименты проводили в атмосфере положительного давления азота, указанная температура представляет собой внешнюю температуру (т.е. температуру масляной бани). Реагенты и растворители, полученные от поставщиков, применяли как есть без дополнительной сушки или очистки.

Молярности, указанные для растворов реагентов, приблизительны и не проверены предварительным титрованием стандартом. Все реакции перемешивали при помощи якоря магнитной мешалки. Охлаждение до минусовых температур проводили ацетоном/сухим льдом или льдом/солью. Сульфат магния и сульфат натрия использовали для сушки растворителя после реакции, взаимозаменяемо. Удаление растворителей при пониженном давлении или в вакууме или концентрирование реакционной смеси означало отгонку растворителей на ротационном испарителе.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получить при помощи способов химического синтеза, примеры которых приведены в настоящем документе. Понятно, что порядок стадий в способах может варьироваться, что конкретные указанные реагенты, растворители и условия реакции могут быть заменены другими, и что уязвимые фрагменты могут по необходимости быть защищены, а затем защита может быть удалена.

Конкретный способ синтеза соединений согласно настоящему изобретению подробно описан в экспериментальном разделе.

Настоящее изобретение будет проиллюстрировано несколькими примерами, которые не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к новым замещенным алкиниленовым производным формулы (I), подходящим в качестве противораковых агентов, и к фармацевтическим композициям, которые можно применять в способах согласно настоящему изобретению для лечения или предотвращения пролиферативных заболеваний и состояний, включая различные типы лимфом.

Каждый вариант реализации представлен с целью объяснения настоящего изобретения, а не с целью ограничения настоящего изобретения. Фактически, специалисты в данной области техники поймут, что могут быть сделаны различные модификации и изменения, касающиеся соединений, композиций и способов согласно настоящему изобретению, не выходя за рамки объема и сущности настоящего изобретения. Например, признак, продемонстрированный или описанный как часть одного варианта реализации, можно применить к другому варианту реализации с получением в результате дополнительного варианта реализации. Предполагается, таким образом, что настоящее изобретение включает такие модификации и изменения и их эквиваленты. Другие объекты, признаки и аспекты настоящего изобретения раскрыты или представлены в явной форме в следующем подробном описании. Среднему специалисту в данной области техники понятно, что настоящее обсуждение представляет собой описание примеров вариантов реализации и не должно рассматриваться как ограничение более широких аспектов настоящего изобретения.

#### Экспериментальная часть

Если не указано иное, выделение включает распределение реакционной смеси между органической и водной фазами, разделение слоев и высушивание органического слоя над безводным сульфатом натрия, фильтрование и выпаривание растворителя. Очистка, если не указано иное, включает очистку при помощи методик хроматографии на силикагеле, в общем с использованием смеси этилацетата/петролейного эфира подходящей полярности в качестве подвижной фазы.

Анализ соединений согласно настоящему изобретению, если не указано иное, проводили при помощи общих способов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Хотя настоящее изобретение описано со ссылками на определенные предпочтительные варианты реализации, другие варианты реализации будут понятны специалисту в данной области техники при рассмотрении настоящего описания. Ниже настоящее изобретение будет описано при помощи следующих примеров, в которых подробно описан анализ соединений согласно настоящему изобретению.

Специалист в данной области техники поймет, что множество модификаций, как материалов, так и способов, можно практически реализовать, не выходя за рамки объема настоящего изобретения. Некоторые промежуточные соединения переносили на следующую стадию по результатам ТСХ, без дополнительного определения характеристик, если не указано иное.

МС (масс-спектральные) данные, указанные в примерах, получены при помощи оборудования - API 2000 LC/MS/MS/Triplequad; Agilent Technologies/LC/MS/DVL/Singlequad; Shimadzu LCMS-2020/Singlequad.

Данные ЯМР, указанные в примерах, получены при помощи оборудования - <sup>1</sup>H ЯМР: Varian 400 МГц и Varian 300 МГц.

ВЭЖХ в представленных примерах осуществляли при помощи оборудования -AgilentTechnologies 1200 Series; AgilentTechnologies 1100 Series; Shimadzu(UFLC) Prominence; Shimadzu Nexera-UHPLC.

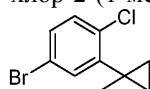
Очистку соединений проводили при помощи CombiFlash®, если не указано иное.

Промежуточное соединение 1: арилгалогениды.

Следующие соединения обычно являются коммерчески доступными или могут быть получены при помощи хорошо известных специалистам в данной области техники методик. Для синтеза соединений согласно настоящему изобретению и/или их промежуточных соединений применяли следующие продукты.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                               |
|--------------------------|-----------|-------------------------------------|
| 1a                       |           | 1,2-дихлор-4-иодбензол              |
| 1b                       |           | 2-хлор-1-фтор-4-иодбензол           |
| 1c                       |           | 2-хлор-4-иод-1-(трифторметил)бензол |
| 1d                       |           | 2-хлор-4-иод-1-метилбензол          |
| 1e                       |           | 4-бром-2-хлор-1-фторбензол          |
| 1f                       |           | 2-хлор-5-иодтиофен                  |
| 1g                       |           | 1-(бензилокси)-4-бром-2-хлорбензол  |
| 1h                       |           | 4-бром-2-хлор-1-феноксибензол       |
| 1i                       |           | 5-бром-2-хлоранилин                 |
| 1j                       |           | 1-бром-2,4-дихлорбензол             |
| 1k                       |           | 4-иод-2-(трифторметил)бензонитрил   |
| 1l                       |           | 2-иоднафталин                       |
| 1m                       |           | 1-иоднафталин                       |
| 1n                       |           | 2-бром-6-метоксинафталин            |
| 1o                       |           | 5-иод-1H-индазол                    |
| 1p                       |           | 4-иод-1-метил-1H-индазол            |
| 1q                       |           | 2-бром-1-хлор-4-иодбензол           |

Промежуточное соединение 1г: 4-бром-1-хлор-2-(1-метилциклопропил)бензол



Стадия 1: 5-бром-2-хлор-N-метокси-N-метилбензамид.

При перемешивании к раствору 5-бром-2-хлорбензойной кислоты (11,0 г, 46,72 ммоль) в ДМФА (75 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (5,46 г, 56,07 ммоль), НАТУ (26,6 г, 84,10 ммоль) и DIPEA (18,1 г, 140,16 ммоль) при КТ и перемешивали 16 ч при КТ. После окончания реакции полученную смесь выливали в ледяную воду; твердое вещество отфильтровывали и очищали на силикагелевой колонке combiflash® (гексан/EtOAc=90/10), получая целевое соединение (11,0 г, 82%). ЖХМС: m/z=277,5 [M]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 1-(5-бром-2-хлорфенил)этан-1-он.

При перемешивании к раствору 5-бром-2-хлор-N-метокси-N-метилбензида (стадия 1) (11,0 г,

39,49 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли метилмагнийбромид (3,0 М в ТГФ) (19,7 мл, 59,24 ммоль) при 0°C в инертной атмосфере и перемешивали 16 ч при КТ. После окончания реакции смесь заливали 1N HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Слой эфира высушивали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке combiflash® (гексан/EtOAc=95/5), получая целевое соединение (7,0 г, 76,0%). ЖХМС: m/z=не ионизирован. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

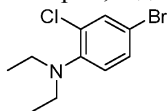
Стадия 3: 4-бром-1-хлор-2-(проп-1-ен-2-ил)бензол.

При перемешивании к раствору метилтрифенилфосфония бромида (26,8 г, 75,10 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли н-бутиллитий (2,0 М в гексане) (37,5 мл, 75,10 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C и добавляли 1-(5-бром-2-хлорфенил)этан-1-он (стадия 2) (7,0 г, 30,04 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при КТ. После окончания реакции смесь заливали 1N HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Слой эфира высушивали и концентрировали, получая неочищенное соединение. Неочищенное соединение очищали на силикагелевой колонке combiflash® (гексан/EtOAc=95/5), получая целевое соединение (5,0 г, 71,42%). Полученное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: 4-бром-1-хлор-2-(1-метилциклопропил)бензол.

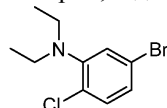
При перемешивании раствор диэтилцинка (1,0 М в гексане) (43,2 мл, 43,2 ммоль) в ДХМ (25 мл) медленно добавляли к раствору ТФУК (4,9 г, 43,2 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C и перемешивали в течение 20 мин при 0°C. Добавляли к реакционной смеси раствор диодметана (11,5 г, 43,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C и перемешивали в течение 20 мин при 0°C. Добавляли к реакционной смеси раствор 4-бром-1-хлор-2-(проп-1-ен-2-ил)бензола (стадия 3) (2,0 г, 8,65 ммоль) в ДХМ (30 мл) при КТ и перемешивали в течение 16 ч при КТ. Затем реакционную смесь разбавляли пентаном и промывали 1N HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и раствором соли. Органический слой высушивали и концентрировали, получая целевое соединение (2,0 г, 94,3%). ЖХМС: m/z=Не ионизирован.

Промежуточное соединение 1s: 4-бром-2-хлор-N,N-диэтиланилин



При перемешивании к раствору 4-бром-2-хлоранилина (1,8 г, 8,82 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли NaHMDS (11,5 мл, 69,68 ммоль), а затем EtI (0,9 мл, 2,95 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь заливали водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc (2×50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении, получая целевое соединение (1,5 г, 75%), ЖХМС: m/z=264,0 [M+2]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1t: 5-бром-2-хлор-N,N-диэтиланилин



Целевое соединение получали, как описано в методике получения промежуточного соединения-1s. Выход: 76%; ЖХМС: m/z=262,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1u: 1-хлор-4-иод-5-метокси-2-(1-метилциклопропил)бензол.

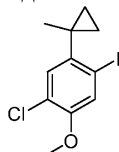
Стадия 1: 4-хлор-2-метокси-5-(1-метилциклопропил)анилин.

Целевое промежуточное соединение синтезировали, как указано в методике в патенте US20140288045 A1 и использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 1-хлор-4-иод-5-метокси-2-(1-метилциклопропил)бензол.

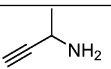
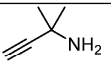
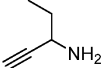
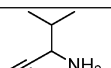
При перемешивании к раствору 4-хлор-2-метокси-5-(1-метилциклопропил)анилина (0,8 г, 3,97 ммоль) в конц. HCl (3,8 мл) и воде (3,8 мл) добавляли раствор NaNO<sub>2</sub> (0,3 г, 4,53 ммоль) в воде при -5°C. После перемешивания в течение 15 мин добавляли раствор иодида калия (1,2 г, 7,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке combiflash® (гексан/этилацетат=95/5), получая целевое соединение (0,8 г, 74%), ЖХМС: m/z=264,0 [M+2]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1v: 1-хлор-4-иод-2-метокси-5-(1-метилциклопропил)бензол

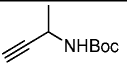
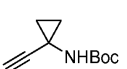


Вышеуказанное промежуточное соединение получали по существу при помощи способа, описанного в US2014/288045A1, и стадии 2 при синтезе промежуточного соединения-1u с соответствующим изменением реагентов, количеств реагентов, растворителей и условий реакции. Выход: 59%; ЖХМС: нет ионизации. Передавали на следующую стадию.

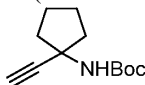
Следующие соединения обычно являются коммерчески доступными или могут быть получены при помощи хорошо известных специалистам в данной области техники методик. Для синтеза соединений согласно настоящему изобретению и/или промежуточных соединений применяли следующие продукты.

| Промежуточное соединение | Структура                                                                         | ИЮПАК                       |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 2a                       |  | Бут-3-ин-2-амин (±)         |
| 2b                       |  | 2-метилбут-3-ин-2-амин      |
| 2c                       |  | пент-1-ин-3-амин (±)        |
| 2d                       |  | 4-метилпент-1-ин-3-амин (±) |

Следующие соединения обычно являются коммерчески доступными или могут быть получены при помощи хорошо известных специалистам в данной области техники методик. Для синтеза соединений согласно настоящему изобретению и/или промежуточных соединений применяли следующие продукты.

| Промежуточное соединение | Структура                                                                          | ИЮПАК                                     |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 3a                       |   | Трет-бутил-бут-3-ин-2-илкарбамат (±)      |
| 3b                       |  | Трет-бутил-(1-этинилциклопропил)-карбамат |

Промежуточное соединение 3с: трет-бутил-(1-этинилциклопентил)карбамат



Стадия 1: 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоновая кислота.

При перемешивании к суспензии 1-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты (1,00 г, 7,742 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) добавляли 1N раствор NaOH в воде (26,0 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,40 мл, 6,101 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали ДХМ. Объединенные слои ДХМ промывали водой и раствором соли, высушивали над сульфатом натрия; упаривали при пониженном давлении, получая целевое соединение (неочищенное 1,201 г). ЖХМС: m/z=230,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоновый (изобутилкарбоновый) ангидрид.

При перемешивании к суспензии 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоновой кислоты (1,20 г, 5,234 ммоль) в диметоксиэтаноле (30,0 мл) добавляли 4-метилморфолин (0,58 мл, 5,286 ммоль), изобутилхлорформиат (0,68 мл, 5,286 ммоль) при -15°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли нагреться до КТ и перемешивали еще в течение 1 ч, затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая целевое соединение (неочищенное 1,782 г). Полученное неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклопентил)карбамат.

При перемешивании к суспензии 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбонового (изобутилкарбонового) ангидрида (1,780 г, 5,404 ммоль) в диметоксиэтаноле (20,0 мл) добавляли борогидрид натрия (0,78 г, 27,019 ммоль) в воде (3,0 мл) при -5°C по каплям и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные слои этилацетата промывали водой, раствором соли, высушивали над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении, получая целевое соединение (0,903 г, 77,84%).

Полученное соединение использовали на следующей стадии без дополнительного анализа.

Стадия 4: трет-бутил-(1-формилциклопентил)карбамат.

При перемешивании к суспензии трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклопентил)карбамата (0,980 г, 4,552 ммоль) в дихлорметане (25,0 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (2,51 г, 5,918 ммоль) порциями при 0°C, а затем перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в гексан, фильтровали через Celite® и промывали ДХМ. Собранный фильтрат высушивали над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке Combi-flash® (гексан/этилацетат=90/10), получая целевое соединение (0,540 г, 55,67%). Полученное соединение

использовали на следующей стадии без дополнительного анализа.

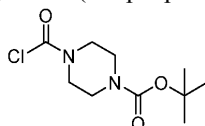
Стадия 5: трет-бутил-(1-этилициклопентил)карбамат.

При перемешивании к суспензии 4-ацетамидобензолсульфонилазида (0,732 г, 3,047 ммоль) в ацетонитриле (30,0 мл) добавляли диметил-(2-оксопропил)фосфонат (0,466 г, 2,813 ммоль) при 0°C и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли в реакционную смесь по каплям трет-бутил-(1-формилциклопентил)карбамат (0,980 г, 4,552 ммоль) в этаноле (30,0 мл) при КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®. Собранный фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (гексан/этилацетат=95/05), получая целевое соединение (0,300 г, 61,22%). ЖХМС: не ионизирован. Полученный продукт использовали без дополнительной очистки.

Следующие соединения обычно являются коммерчески доступными или могут быть получены при помощи хорошо известных специалистам в данной области техники методик. Для синтеза соединений согласно настоящему изобретению и/или промежуточных соединений применяли следующие продукты.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                    |
|--------------------------|-----------|----------------------------------------------------------|
| 4a                       |           | Трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат                       |
| 4b                       |           | Цис-трет-бутил-((1s,4s)-4-аминоциклогексил)карбамат (±). |
| 4c                       |           | Трет-бутил-3-(пиперазин-1-ил)-азетидин-1-карбоксилат     |
| 4d                       |           | пиперазин-2-он                                           |
| 4e                       |           | (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин              |
| 4f                       |           | 1-(2,2,2-трифторацетил)-1λ <sup>4</sup> -пиперидин-4-он  |

Промежуточное соединение 5: трет-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (10,0 г, 53,76 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли пиридин (6,37 г, 80,64 ммоль) и трифосген (7,97 г, 26,88 ммоль, растворенный в 50 мл ДХМ) при 0°C. Полученный желтый раствор перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между ДХМ и 1N HCl (150 мл); слой ДХМ высушивали и концентрировали, получая целевое соединение (11,8 г, 89%). Полученное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Следующие промежуточные соединения получали по существу при помощи способа, описанного в Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2000, том 10, № 20, стр. 2357-2360, с соответствующими изменениями в реактивах, количествах реактивов, растворителях и условиях реакции.

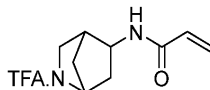


| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                |
|--------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------|
| 5a                       |           | Трет-бутил-(1-(хлоркарбонил)-пиперидин-4-ил)карбамат                 |
| 5b                       |           | Трет-бутил-3-(4-(хлоркарбонил)-пиперазин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат |

Следующие соединения обычно являются коммерчески доступными или могут быть получены при помощи хорошо известных специалистам в данной области техники методик. Для синтеза соединений согласно настоящему изобретению и/или промежуточных соединений применяли следующие продукты.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                     |
|--------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------|
| 6a                       |           | 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он                                          |
| 6b                       |           | Этил-(Е)-4-оксо-4-(4-(2,2,2-трифторацетил)-4H-пиперазин-1-ил)-бут-2-еноат |
| 6c                       |           | 4-(1H-имидазол-1-ил)пиперидин-1-ия 2,2,2-трифторацетат                    |
| 6d                       |           | 1-(1-(2,2,2-трифторацетил)-1H-пиперидин-4-ил)-1H-пиррол-2,5-дион          |

Промежуточное соединение 6e: N-(2-(2,2,2-трифторацетил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)акриламид (±).



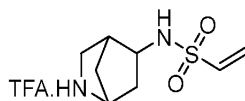
Стадия 1: трет-бутил-5-акриламидо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (±).

К суспензии трет-бутил-5-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (±) (0,300 г, 1,41 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и триэтиламина (0,580 мл, 4,23 ммоль) добавляли акрилоилхлорид (0,127 г, 1,41 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке CombiFlash® (этилацетат=100%), получая целевое соединение (0,180 г, 48%). ЖХМС: m/z=167,3 [M-100]<sup>+</sup>.

Стадия 2: N-(2-(2,2,2-трифторацетил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)акриламид (±).

К раствору трет-бутил-5-акриламидо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (±) (0,180 г, 0,670 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ТФУК (0,2 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем реакционную смесь концентрировали, получая целевое соединение (неочищенное, 0,280 г). ЖХМС: m/z=167,1 [M-100]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6f: N-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)этенсульфонамид (соль ТФУК)(±).



Стадия 1: трет-бутил-5-(винилсульфонамидо)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (±).

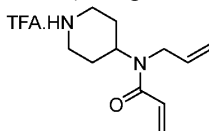
К суспензии трет-бутил-5-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (±) (0,500 г, 2,350 ммоль) и триэтиламина (0,970 мл, 7,060 ммоль) добавляли хлорэтилсульфонилхлорид (0,383 г, 2,35 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над безводным суль-

фатом натрия и концентрировали, получая неочищенное соединение, которое очищали на силикагелевой колонке CombiFlash® (этилацетат=100%), получая целевое соединение (0,250 г, 35,8%). ЖХМС:  $m/z=203,2$   $[M+H-100]^+$ .

Стадия 2: N-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)этенсульфонамид (соль ТФУК) ( $\pm$ ).

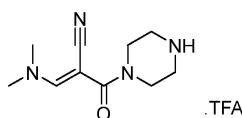
К раствору трет-бутил-5-(винилсульфонамидо-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата ( $\pm$ ) (0,250 г, 0,827 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая целевое соединение (0,300 г, неочищенное). ЖХМС:  $m/z=203,2$   $[M+H-100]^+$ .

Промежуточное соединение 6g: N-аллил-N-(пиперидин-4-ил)акриламид (соль ТФУК)



Целевое промежуточное соединение синтезировали аналогично методике, описанной в Organic Letters, 2013, том 15, № 8, стр. 1986-1989.

Промежуточное соединение 6h: (E)-3-(диметиламино)-2-(пиперазин-1-карбонил)-акрилонитрил.соль ТФУК



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

При перемешивании к суспензии 2-цианоуксусной кислоты (2,85 г, 33,548 ммоль) в ацетонитриле (50,0 мл) добавляли ТВТУ (10,77 г, 33,548 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 2 ч. Через 2 ч добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (5,00 г, 26,838 ммоль) при КТ и перемешивали еще в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток распределяли между водой и EtOAc (1:1). Объединенные слои EtOAc промывали водой и раствором соли. Высушивали над  $Na_2SO_4$  и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке CombiFlash® (ДХМ/MeOH=99/1), получая целевое соединение (2,80 г, 41,27%). ЖХМС:  $m/z=254,30$   $[M]^+$ .

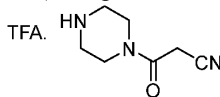
Стадия 2: трет-бутил-4-(2-циано-3-(диметиламино)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилат.

При перемешивании к суспензии трет-бутил-4-(2-цианоацетил)пиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,947 ммоль) в ДМФА (10,0 мл) добавляли ДМФА-ДМА (10,0 мл, 75,277 ммоль) при КТ и нагревали до 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные слои EtOAc промывали раствором соли и водой. Высушивали над  $Na_2SO_4$  и упаривали при пониженном давлении, получая целевое соединение (0,902 г, неочищенное). ЖХМС:  $m/z=309,38$   $[M+H]^+$ .

Стадия 3: (E)-3-(диметиламино)-2-(пиперазин-1-карбонил)акрилонитрил.соль ТФУК.

При перемешивании к суспензии трет-бутил-4-(2-циано-3-(диметиламино)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,648 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляли ТФУК (0,50 мл, 6,529 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром, получая целевое соединение (0,195 г, неочищенное). ЖХМС:  $m/z=209,30$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6i: 3-оксо-3-(пиперазин-1-ил)пропаннитрил (соль ТФУК)

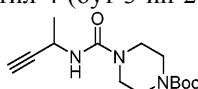


При перемешивании к суспензии трет-бутил-4-(2-цианоацетил)пиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 1,184 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавляли ТФУК (0,50 мл, 6,529 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром, получая целевое соединение (0,280 г, неочищенное). ЖХМС:  $m/z=154,19$   $[M]^+$ .

Следующие соединения обычно являются коммерчески доступными или могут быть получены при помощи хорошо известных специалистам в данной области техники методик. Для синтеза соединений согласно настоящему изобретению и/или промежуточных соединений применяли следующие продукты.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                              |
|--------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 7a                       |           | 1-(трет-бутоксикарбонил)-пиперидин-4-карбоновая кислота                            |
| 7b                       |           | 1-(трет-бутоксикарбонил)-пирролидин-3-карбоновая кислота                           |
| 7c                       |           | транс-(1г,4г)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-циклогексан-1-карбоновая кислота (±) |
| 7d                       |           | 1-((трет-бутоксикарбонил)-амино)циклопентан-1-карбоновая кислота                   |

Промежуточное соединение 8: трет-бутил-4-(бут-3-ин-2-илкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилат (±).



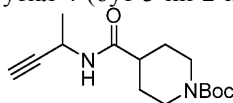
При перемешивании к раствору бут-3-ин-2-амина (±) (промежуточное соединение 2a) (5,00 г, 72,34 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли при перемешивании и КТ трет-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 5) (17,90 г, 72,34 ммоль) и DIPEA (37,60 мл, 217 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при КТ реакционную смесь промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и раствором соли. Собирали дихлорметановый слой, высушивали и концентрировали. Полученное неочищенное вещество очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (гексан/этилацетат=65/35), получая целевое соединение (8,00 г, 39,4%). ЖХМС:  $m/z=282,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Следующие промежуточные соединения получали по существу при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 8 с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, растворителях и условиях реакции. Данные, характеризующие соединения, приведены в таблице ниже.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                               | Выход (%) / аналитические данные                                             |
|--------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 8a                       |           | Трет-бутил-4-((2-метилбут-3-ин-2-ил)-карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат              | <b>Выход:</b> 28,2%<br><b>ЖХМС:</b> н/о                                      |
| 8b                       |           | Трет-бутил-4-(пент-1-ин-3-илкарбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±)                  | <b>Выход:</b> 22,8%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 240,2$<br>$[\text{M}-56]^+$       |
| 8c                       |           | Трет-бутил-4-((4-метилпент-1-ин-3-ил)-карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат (±)         | <b>Выход:</b> 8,0%<br><b>ЖХМС:</b> нет ионизации                             |
| 8d                       |           | Трет-бутил-3-(4-(бут-3-ин-2-илкарбамоил)-пиперазин-1-ил)-азетидин-1-карбоксилат (±) | <b>Выход:</b> 42,0%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 337,2$<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ |
| 8e                       |           | Трет-бутил-(1-(бут-3-ин-2-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил)-карбамат (±)                 | <b>Выход:</b> неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> н/о                                |

|    |  |                                                                       |                                                  |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 8f |  | Трет-бутил-4-((1-этинилциклопропил)-карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат | <b>Выход:</b><br>неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> н/о |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|

Промежуточное соединение 9: трет-бутил-4-(бут-3-ин-2-илкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (±)

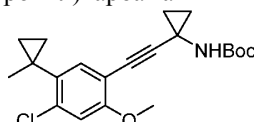


При перемешивании к раствору бут-3-ин-2-амина (промежуточное соединение 2a) (0,5 г, 7,042 ммоль) и 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 7a) (1,61 г, 7,042 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3,73 мл, 21,126 ммоль) и НАТУ (3,21 г, 8,450 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 4 часов при КТ реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Дихлорметановый слой высушивали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (гексан/этилацетат=75/25), получая целевое соединение (0,600 г, 30%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Следующие промежуточные соединения получали по существу при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 9 с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, растворителях и условиях реакции.

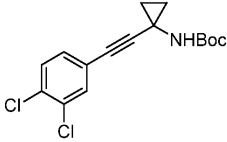
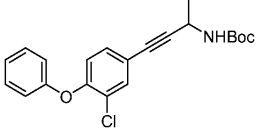
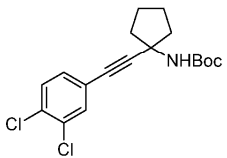
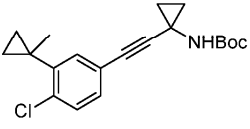
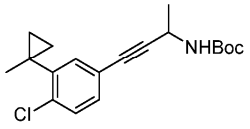
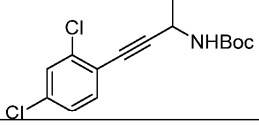
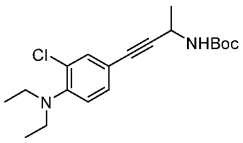
| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                   | Выход (%) / аналитические данные                 |
|--------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 9a                       |           | Трет-бутил-3-(бут-3-ин-2-илкарбамоил)-пирролидин-1-карбоксилат (±)      | <b>Выход:</b> 35 %<br><b>ЖХМС:</b> н/о           |
| 9b                       |           | Трет-бутил-((1г,4г)-4-(бут-3-ин-2-илкарбамоил)-циклогексил)карбамат (±) | <b>Выход:</b><br>неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> н/о |

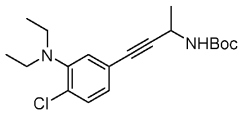
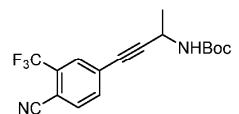
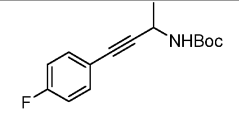
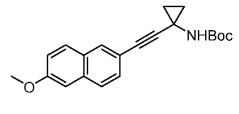
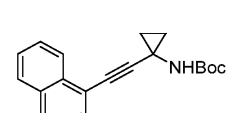
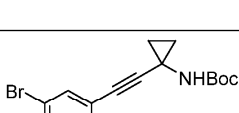
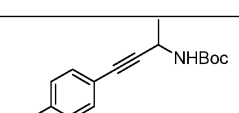
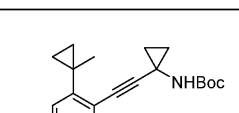
Промежуточное соединение 10: трет-бутил-(1-((4-хлор-2-метокси-5-(1-метилциклопропил)фенил)этинил)циклопропил)карбамат



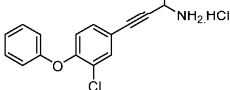
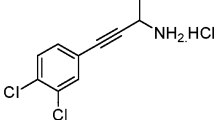
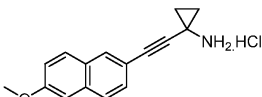
Раствор 1-хлор-4-иод-5-метокси-2-(1-метилциклопропил)бензола (1u) (0,600 г, 2,11 ммоль), трет-бутил-(1-этинилциклопропил)карбамата (промежуточное соединение 3b) (0,460 г, 2,53 ммоль) и триэтиламина (0,642 мл, 6,439 ммоль) в ДМФА (10 мл) продували аргоном в течение 20 мин. Затем добавляли CuI (0,79 г, 4,15 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,080 г, 0,423 ммоль) и снова продували реакционную смесь аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита. Собранный фильтрат распределяли между этилацетатом и водой (1:1). Слой EtOAc высушивали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке combiFlash® (гексан/EtOAc=80/20), получая целевое соединение (0,480 г, 57,61%). ЖХМС: m/z=276,3 [M-100]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получали по существу при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 10 с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, растворителях и условиях реакции.

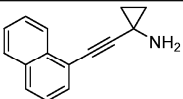
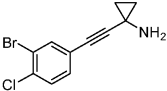
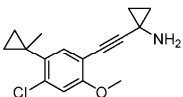
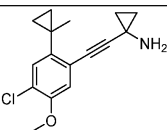
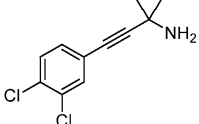
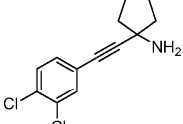
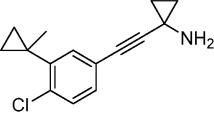
| Промежуточное соединение | Структура                                                                           | ИЮПАК                                                                              | Выход (%) / аналитические данные                                       |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 10a                      |    | Трет-бутил-(1-((3,4-дихлорфенил)-этинил)-циклопропил)-карбамат                     | <b>Выход:</b> 62%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 226,1 [M+H-100] <sup>+</sup>  |
| 10b                      |    | Трет-бутил-(4-(3-хлор-4-феноксифенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат (±)                  | <b>Выход:</b> 50,8%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 315,9 [M+H-56] <sup>+</sup> |
| 10c                      |    | Трет-бутил-(1-((3,4-дихлорфенил)-этинил)-циклопентил)-карбамат                     | <b>Выход:</b> 59%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = не ионизирован                |
| 10d                      |   | Трет-бутил-(1-((4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-карбамат | <b>Выход:</b> 63%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = не ионизирован                |
| 10e                      |  | Трет-бутил-(4-(4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат(±)     | <b>Выход:</b> 81,5%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 234,2[M+H-100] <sup>+</sup> |
| 10f                      |  | Трет-бутил-(4-(2,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат (±)                        | <b>Выход:</b> 27%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = н/о                           |
| 10g                      |  | Трет-бутил-(4-(3-хлор-4-(диэтиламино)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат(±)            | <b>Выход:</b> 37%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 351,3[M+H] <sup>+</sup>       |

|     |                                                                                     |                                                                                             |                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 10h |    | Трет-бутил-(4-(4-хлор-3-(диэтиламино)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат (±)                    | <b>Выход:</b> 60%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 351,2 [M+H] <sup>+</sup> .          |
| 10i |    | Трет-бутил-(4-(4-циано-3-(трифторметил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат(±)                   | <b>Выход:</b> 10,79%<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 339,33 [M+H] <sup>+</sup> .       |
| 10j |    | трет-бутил-(4-(4-фторфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат                                         | <b>Выход:</b> 42,3%<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 264,3 [M+H] <sup>+</sup> .         |
| 10k |    | Трет-бутил-(1-(6-метоксинафталин-2-ил)-этинил)-циклопропил)-карбамат                        | <b>Выход:</b> неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 236,2 [M-100] <sup>+</sup> . |
| 10l |    | Трет-бутил-(1-(нафталин-1-илэтинил)-циклопропил)-карбамат                                   | <b>Выход:</b> 99%<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 206 [M-100] <sup>+</sup>             |
| 10m |   | Трет-бутил-(1-(3-бром-4-хлорфенил)-этинил)-циклопропил)-карбамат                            | <b>Выход:</b> 73%<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 372,3 [M+2] <sup>+</sup>             |
| 10n |  | Трет-бутил-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат                                     | <b>Выход:</b> 36,8%,<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 214,2 [M-100] <sup>+</sup>        |
| 10o |  | Трет-бутил-(1-(4-хлор-5-метокси-2-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-карбамат | <b>Выход:</b> 80%<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 276,9 [M-100] <sup>+</sup>           |

Защищенные Вос промежуточные соединения (10b, 10n и 10k) обрабатывали диоксаном.HCl в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром, получая соответствующую гидрохлоридную соль (11, 11a, 11b).

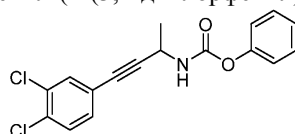
| Промежуточное соединение | Структура                                                                         | ИЮПАК                                                              | Выход (%) / аналитические данные                                               |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 11                       |  | 4-(3-хлор-4-феноксифенил)-бут-3-ин-2-амин гидрохлорид (±)          | Выход: 100%<br>ЖХМС: m/z = 271,9 [M+H] <sup>+</sup> .                          |
| 11a                      |  | 4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-амин (±)                            | Выход: 93%<br>ЖХМС: m/z = 214,0 [M] <sup>+</sup> .                             |
| 11b                      |  | 1-((6-метоксинафталин-2-ил)-этинил)-циклопропан-1-амин гидрохлорид | Неочищенный<br>ЖХМС: m/z = 236,3 [M+1] <sup>+</sup> .<br>(свободное основание) |

Защищенные Вос промежуточные соединения (10, 10a, 10c-10j) обрабатывали диоксаном.HCl в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт растворяли в дихлорметане и промывали водным раствором бикарбоната, получая соответствующее аминное свободное основание (промежуточные соединения 11c-11x).

| Промежуточное соединение | Структура                                                                           | ИЮПАК                                                                          | Выход (%) / аналитические данные                      |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 11c                      |  | 1-(нафталин-1-илэтинил)-циклопропан-1-амин                                     | Выход: 89%;<br>ЖХМС: m/z = 208,2 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 11d                      |  | 1-((3-бром-4-хлорфенил)-этинил)-циклопропан-1-амин                             | Выход: 99%<br>ЖХМС: 270,2 [M+H]                       |
| 11e                      |  | 1-((4-хлор-2-метокси-5-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропан-1-амин  | Выход: 90%<br>ЖХМС: 276,3 [M+H]                       |
| 11o                      |  | 1-((4-хлор-5-метокси-2-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропан-1-амин  | Выход: 85%;<br>ЖХМС: 276,3 [M+H]                      |
| 11p                      |  | 1-((3,4-дихлорфенил)-этинил)-циклопропан-1-амин                                | Выход: 92,5%;<br>ЖХМС: m/z = 226,2                    |
| 11q                      |  | 1-((3,4-дихлорфенил)-этинил)-циклопентан-1-амин                                | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: n/o                       |
| 11r                      |  | N-(1-((4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-2-хлоранами́н | Выход: 94%<br>ЖХМС: m/z = 246,3 [M+H] <sup>+</sup> .  |

|     |  |                                                             |                                                                             |
|-----|--|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 11s |  | 4-(4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-бут-3-ин-2-амин (±) | <b>Выход:</b> 92%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = не ионизирован                     |
| 11t |  | 4-(2,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-амин (±)                     | <b>Выход:</b> 99%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 214 [M] <sup>+</sup> .             |
| 11u |  | 4-(3-аминобут-1-ин-1-ил)-2-хлор-N,N-диэтиламин (±)          | <b>Выход:</b> 83%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 251,1 [M+H] <sup>+</sup> .         |
| 11v |  | 5-(3-аминобут-1-ин-1-ил)-2-хлор-N,N-диэтиламин (±)          | <b>Выход:</b> 80%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 251,2 [M+H] <sup>+</sup> .         |
| 11w |  | 4-(3-аминобут-1-ин-1-ил)-2-(трифторметил)-бензонитрил (±)   | <b>Выход:</b> неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 239,21 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 11x |  | 4-(4-фторфенил)-бут-3-ин-2-амин                             | <b>Выход:</b> неочищенный;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 164,2 [M] <sup>+</sup> .   |

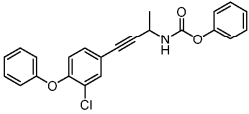
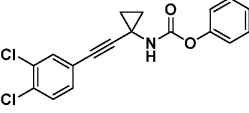
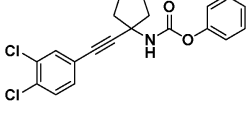
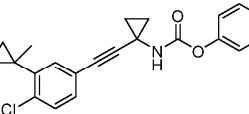
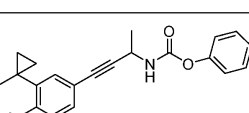
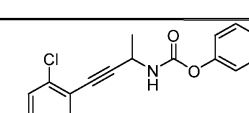
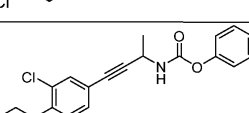
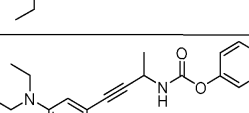
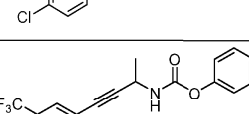
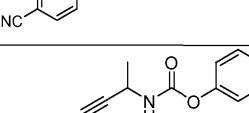
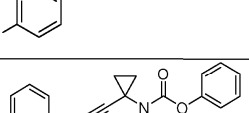
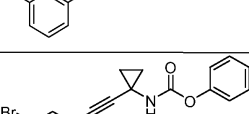
Промежуточное соединение 12: фенил-(4-(3,4-дихлорфенил)бут-3-ин-2-ил)карбамат (±)

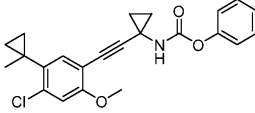
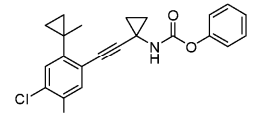
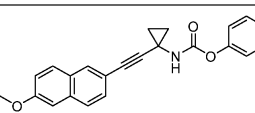


При перемешивании к суспензии промежуточного соединения 11 (1,3 г, 6,07 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли фенилхлорформиат (1,23 г, 7,89 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные слои EtOAc промывали водой и раствором соли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (гексан/этилацетат=80/20), получая целевое соединение (1,5 г, 73,9%). ЖХМС: m/z=214,2 [M-120]<sup>+</sup>.

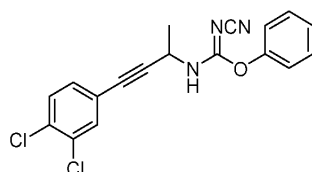
Следующие промежуточные соединения получали по существу при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 12 с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, растворителях и условиях реакции.



| Промежуточное соединение | Структура                                                                           | ИЮПАК                                                                         | Выход (%) / аналитические данные                                      |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 12a                      |    | Фенил-(4-(3-хлор-4-феноксифенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат (±).                 | <b>Выход:</b> 71,7%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 392,0 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 12b                      |    | Фенил-(1-((3,4-дихлорфенил)-этинил)-циклопропил)-карбамат                     | <b>Выход:</b> 58%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = не ионизирован               |
| 12c                      |    | Фенил-(1-((3,4-дихлорфенил)-этинил)-циклопентил)-карбамат                     | <b>Выход:</b> 65%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = не ионизирован               |
| 12d                      |    | Фенил-(1-((4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-карбамат | <b>Выход:</b> 84%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = не ионизирован               |
| 12e                      |    | Фенил-(4-(4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат (±).   | <b>Выход:</b> 85%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 234 [M+H-120] <sup>+</sup>   |
| 12f                      |   | Фенил-(4-(2,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат (±).                       | <b>Выход:</b> 60%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = н/о                          |
| 12g                      |  | Фенил-(4-(3-хлор-4-(диэтиламино)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат (±).          | <b>Выход:</b> 54%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 371,2 [M+H] <sup>+</sup>     |
| 12h                      |  | Фенил-(4-(4-хлор-3-(диэтиламино)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат (±).          | <b>Выход:</b> 14%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 371,2 [M+H] <sup>+</sup>     |
| 12i                      |  | Фенил-(4-(4-циано-3-(трифторметил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат (±).        | <b>Выход:</b> 36,3%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 359,32 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 12j                      |  | Фенил-(4-(4-фторфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамат                                | <b>Выход:</b> 32,7%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 284,3 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 12k                      |  | Фенил-(1-(нафталин-1-илэтинил)-циклопропил)-карбамат                          | <b>Выход:</b> 94%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 208,2 [M-120] <sup>+</sup> . |
| 12l                      |  | Фенил-(1-((3-бром-4-хлорфенил)-этинил)-циклопропил)-карбамат                  | <b>Выход:</b> 90%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 272,1 [M-120] <sup>+</sup> . |

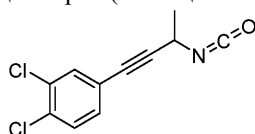
|     |                                                                                   |                                                                                         |                                                                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 12m |  | Фенил-(1-((4-хлор-2-метокси-5-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-карбамат | <b>Выход:</b> 56%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 396,3[M+H] <sup>+</sup> .  |
| 12n |  | Фенил-(1-((4-хлор-5-метокси-2-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-карбамат | <b>Выход:</b> 69%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 396,3[M+H] <sup>+</sup> .  |
| 12o |  | Фенил-(1-((6-метоксинафталин-2-ил)-этинил)-циклопропил)-карбамат                        | <b>Неочищенный</b><br><b>ЖХМС:</b> m/z = 358,3 [M+H] <sup>+</sup> . |

Промежуточное соединение 13: фенил(E)-N'-циано-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)карбамимидат (±)



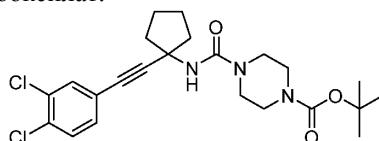
При перемешивании к раствору промежуточного соединения 11 (0,5 г, 1,996 ммоль) и дифенилцианокarbonимидата (0,475 г, 1,996 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли триэтиламин (0,833 мл, 5,988 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 16 ч при КТ. После окончания реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке combiflash® (гексан/этилацетат=75/25), получая целевое соединение (0,5 г, 70%). ЖХМС: m/z 358,2 [M]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 14: 1,2-дихлор-4-(3-изоцианатобут-1-ин-1-ил)бензол (±)



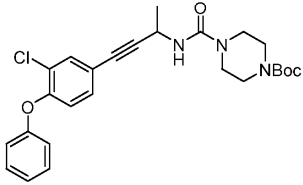
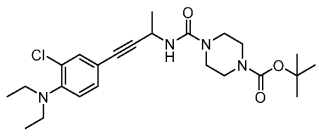
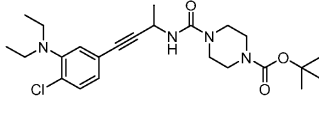
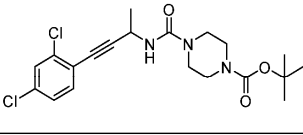
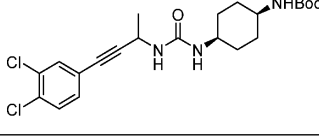
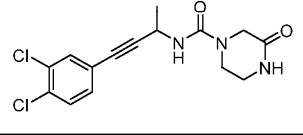
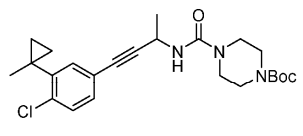
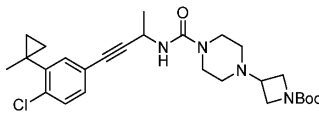
При перемешивании к раствору промежуточного соединения 11a (0,200 г, 0,833 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифосген (0,0915 г, 0,308 ммоль) и насыщ. раствор NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. После окончания реакции слой ДХМ отделяли и концентрировали, получая целевое соединение (0,200 г, неочищенный). Полученный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 15: трет-бутил-4-((1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопентил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат.



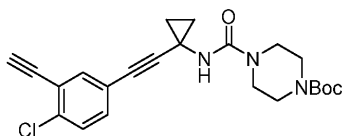
При перемешивании к суспензии промежуточного соединения 12с (0,180 г, 0,481 ммоль) в ДМСО (5,0 мл) добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат (0,098 г, 0,529 ммоль) и триэтиламин (0,20 мл, 1,443 ммоль) при КТ и нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные слои EtOAc объединяли, промывали раствором соли, водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (гексан/этилацетат=60/40), получая целевое соединение (0,204 г, 30,44%). ЖХМС: m/z=366,3 [M+H-100]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получали по существу при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 15.

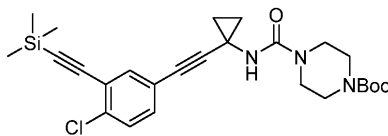
| Промежуточное соединение | Структура                                                                           | ИЮПАК                                                                                                         | Выход (%) / аналитические данные                                      |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 15a                      |    | Трет-бутил-4-((4-(3-хлор-4-феноксифенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±).               | <b>Выход:</b> 54%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 484,2 [M+H] <sup>+</sup> .   |
| 15b                      |    | Трет-бутил-4-((4-(3-хлор-4-(диэтиламино)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±).        | <b>Выход:</b> 66%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 464,2 [M+H] <sup>+</sup> .   |
| 15c                      |    | Трет-бутил-4-((4-(4-хлор-3-(диэтиламино)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±).        | <b>Выход:</b> 80%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 463,4 [M+H] <sup>+</sup> .   |
| 15d                      |   | Трет-бутил-4-((4-(2,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±).                     | <b>Выход:</b> 78%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 425,9 [M] <sup>+</sup> .     |
| 15e                      |  | Цис-трет-бутил-((1s,4s)-4-(3-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-уреидо)-циклогексил)-карбамат (±)            | <b>Выход:</b> 90%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 354,2 [M+H] <sup>+</sup> .   |
| 15f                      |  | N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксамид (±).                                      | <b>Выход:</b> 99%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 340,1 [M] <sup>+</sup> .     |
| 15g                      |  | Трет-бутил-4-((4-(4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±). | <b>Выход:</b> 68,7%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 446,4 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 15h                      |  | Трет-бутил-3-(4-((4-(4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-              | <b>Выход:</b> 58%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 502,4 [M+H] <sup>+</sup> .   |

|     |  |                                                                                                                                |                                                                        |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|     |  | ил)-азетидин-1-карбоксилат(±).                                                                                                 |                                                                        |
| 15i |  | Трет-бутил-4-((1-((3,4-дихлорфенил)-этинил)-циклопропил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат                                    | <b>Выход:</b> 100%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 381,8 [M+H] <sup>+</sup>     |
| 15j |  | Трет-бутил-4-((1-((4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат                | <b>Выход:</b> 56%;<br><b>ЖХМС:</b> не анализировали                    |
| 15k |  | Трет-бутил-3-((1-((4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-карбамоил)-пиперазин-1-ил)-азетидин-1-карбоксилат | <b>Выход:</b> 57%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 513,4[M] <sup>+</sup>         |
| 15l |  | Трет-бутил-4-((1-((6-метоксинафталин-2-ил)-этинил)-циклопропил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат                             | <b>Выход:</b> неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 450,4 [M] <sup>+</sup> |
| 15m |  | Трет-бутил-4-((1-(нафталин-1-илэтинил)-циклопропил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат                                         | <b>Выход:</b> 40%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 420,4[M+H] <sup>+</sup>       |
| 15n |  | Трет-бутил-4-((1-((3-бром-4-хлорфенил)-этинил)-циклопропил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат                                 | <b>Выход:</b> 54%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 426[M-56] <sup>+</sup>        |
| 15o |  | Трет-бутил-4-((1-((4-хлор-2-метокси-5-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат      | <b>Выход:</b> 74%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 488,4[M] <sup>+</sup>         |
| 15p |  | Трет-бутил-4-((1-((4-хлор-5-метокси-2-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат      | <b>Выход:</b> 80%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 488,2[M] <sup>+</sup>         |

Промежуточное соединение 15q: трет-бутил-4-((1-((4-хлор-3-этинилфенил)этинил)циклопропил)-карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат

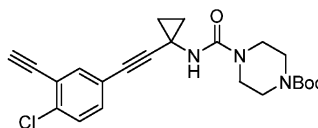


Стадия 1: трет-бутил-4-((1-((4-хлор-3-((триметилсилил)этинил)фенил)этинил)циклопропил)-карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат



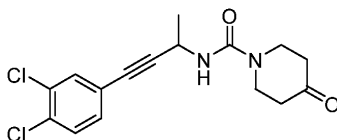
Раствор трет-бутил-4-((1-((3-бром-4-хлорфенил)этинил)циклопропил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (15n) (0,150 г, 0,311 ммоль), этинилтриметилсилана (0,046 г, 2,53 ммоль) и триэтиламина (2 мл) в ДМФА (1 мл) продували аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли при КТ CuI (0,006 г, 0,031 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)-палладий(0) (0,022 г, 0,031 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в микроволновой печи при 140°C при перемешивании в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке combiFlash® (гексан/EtOAc=60/40), получая целевое соединение (0,080 г, не чистое). ЖХМС:  $m/z=500,5$   $[M+H]^+$ .

Стадия 2: трет-бутил-4-((1-((4-хлор-3-этинилфенил)этинил)циклопропил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат



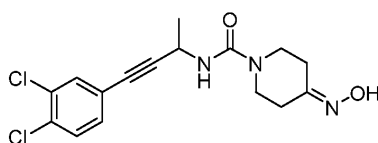
При перемешивании к раствору трет-бутил-4-((1-((4-хлор-3-((триметилсилил)этинил)фенил)этинил)циклопропил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (0,080 г, 0,160 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (0,133 г, 0,480 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (гексан/EtOAc=60/40), получая целевое соединение (0,070 г, не чистое). ЖХМС:  $m/z=428,3$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 15г: N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамид ( $\pm$ ).



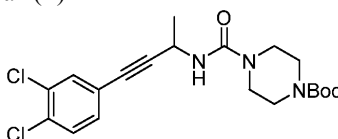
При перемешивании к суспензии промежуточного соединения 12 (0,100 г, 0,299 ммоль) и 4-оксопиперидин-1-ия 2,2,2-трифторацетата (0,076 г, 0,359 ммоль) в ДМСО (3,0 мл) добавляли триэтиламин (0,12 мл, 0,897 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные слои EtOAc промывали водой и раствором соли, высушивали над  $Na_2SO_4$  и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (ДХМ/MeOH=98/02), получая целевое соединение (0,095 г, 94,05%) в виде твердого вещества. ЖХМС:  $m/z=339,3$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 15с: N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-(гидроксиимино)-пиперидин-1-карбоксамид ( $\pm$ ).



При перемешивании к суспензии N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-оксопиперидин-1-карбоксамид (промежуточное соединение 15г) (0,090 г, 0,265 ммоль) в этаноле (4,0 мл) добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (0,036 г, 0,531 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,036 г, 0,531 ммоль) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреться до КТ, перемешивали в течение 14 ч, а затем упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток помещали в воду, экстрагировали EtOAc, объединенные слои EtOAc промывали раствором соли, высушивали над  $Na_2SO_4$  и упаривали при пониженном давлении (0,090 г, 45,74%). ЖХМС:  $m/z=354,3$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 15т: трет-бутил-4-((4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат ( $\pm$ )

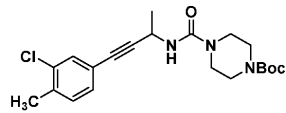
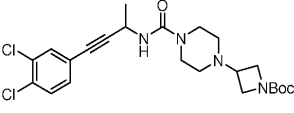
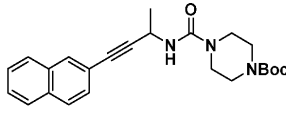
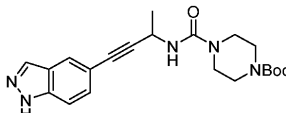
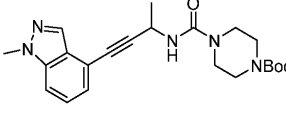


Раствор 1,2-дихлор-4-иодбензола (промежуточное соединение 1а) (5,6 г, 20,75 ммоль), трет-бутил-4-(бут-3-ин-2-илкарбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 8) (7 г, 24,91 ммоль) и триэтиламина (8,66 мл, 62,25 ммоль) в ДМФА (100 мл) продували аргоном в течение 20 мин. Затем добавляли при КТ иодид меди (0,79 г, 4,15 ммоль) и тетракис-(трифенилфосфин)-палладий(0) (2,39 г,

2,07 ммоль) и снова продували реакционную смесь аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После окончания реакции смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Слои EtOAc высушивали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке combi-Flash® (гексан/EtOAc=40/60), получая целевое соединение (7,0 г, 79,8%). ЖХМС:  $m/z=426,1$   $[M]^+$ .

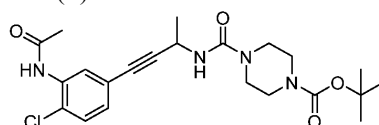
Следующие промежуточные соединения получали по существу при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 15t с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, растворителях и условиях реакции.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                                                  | Выход (%) / аналитические данные                              |
|--------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 15u                      |           | Трет-бутил-4-((4-(3,4-дихлорфенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат            | <b>Выход:</b> 50,3%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 384,1 $[M-56]^+$  |
| 15v                      |           | Трет-бутил-4-((1-(3,4-дихлорфенил)-пент-1-ин-3-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±)              | <b>Выход:</b> 54,2%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 440,1 $[M+H]^+$   |
| 15w                      |           | Трет-бутил-4-((1-(3,4-дихлорфенил)-4-метилпент-1-ин-3-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±)       | <b>Выход:</b> 50,78%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 398,8 $[M-56]^+$ |
| 15x                      |           | Трет-бутил-4-((4-(3-хлор-4-фторфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±)            | <b>Выход:</b> 35,7%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 410,1 $[M+H]^+$   |
| 15v                      |           | Трет-бутил-4-((4-(3-хлор-4-(трифторметил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±) | <b>Выход:</b> 64%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 404,0 $[M-56]^+$   |

|      |                                                                                     |                                                                                                           |                                                            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 15z  |    | Трет-бутил-4-((4-(3-хлор-4-метилфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±)              | <b>Выход:</b> 43,16%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 350,2 [M-56]+ |
| 15aa |    | Трет-бутил-3-(4-((4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-ил)-азетидин-1-карбоксилат(±) | <b>Выход:</b> 40%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 481,1 [M+H]+     |
| 15ab |    | Трет-бутил 4-((4-(нафталин-2-ил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат(±)                     | <b>Выход:</b> 53,0%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 408,3 [M+H]+   |
| 15ac |   | Трет-бутил-4-((4-(1H-индазол-5-ил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат                      | <b>Выход:</b> 56%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 398,1 [M+H]+     |
| 15ad |  | Трет-бутил-4-((4-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат(±)           | <b>Выход:</b> 54%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ = 412,1 [M+H]+     |

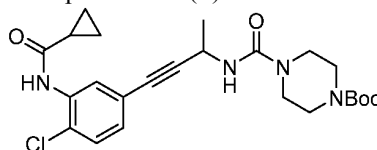
|      |  |                                                                                                     |                                                                      |
|------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 15ae |  | Трет-бутил-(1-((4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперидин-4-ил)-карбамат(±)           | <b>Выход:</b> 50%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ =440 [M+H] <sup>+</sup>      |
| 15af |  | Трет-бутил-4-((4-(5-хлортиофен-2-ил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±)          | <b>Выход:</b> 57,14%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ =398,3 [M+H] <sup>+</sup> |
| 15ag |  | Трет-бутил-4-((4-(4-(бензилокси)-3-хлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±) | <b>Выход:</b> 45,5%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ =498,6 [M+H] <sup>+</sup>  |
| 15ah |  | Трет-бутил-4-((4-(3-хлор-4-фторфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат (±)         | <b>Выход:</b> 24,13%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ =410 [M+H] <sup>+</sup>   |
| 15ai |  | Трет-бутил-4-((4-(3-амино-4-хлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперазин-1-карбоксилат(±)         | <b>Выход:</b> 23,66%<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ =407,3 [M+H] <sup>+</sup> |

Промежуточное соединение 15aj: трет-бутил-4-((4-(3-ацетидамо-4-хлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат (±).



При перемешивании к раствору промежуточного соединения 15ai (0,200 г, 0,492 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли триэтиламин (0,150 г, 1,47 ммоль) и ацетилхлорид при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке combiFlash® (60% ЭА в гексане), получая целевое соединение (0,150 г, 68,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС:  $m/z$ =349,3 [M+H-100]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 15ak: трет-бутил-4-((4-(4-хлор-3-(циклопропанкарбоксамида)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилат (±).



Целевое соединение получали по существу при помощи методики, описанной для получения промежуточного соединения-15aj с использованием промежуточного соединения 15ai. Выход: 64,3%; ЖХМС:  $m/z$ =375,3 [M+H-100]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получали по существу при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 15t с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реаген-

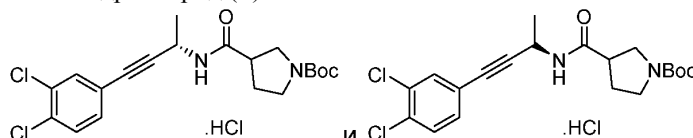


тов, растворителях и условиях реакции.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                                                 | Выход (%) / аналитические данные                               |
|--------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 16                       |           | Трет-бутил-4-((4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-пиперидин-1-карбоксилат (±)              | <b>Выход:</b> 41<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 425,0[M+H] <sup>+</sup> |
| 16a                      |           | Транс-трет-бутил-((1r,4r)-4-((4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-карбамоил)-циклогексил)-карбамат (±) | <b>Выход:</b> 91<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 438,9[M+H] <sup>+</sup> |
|                          |           | карбамоил)-циклогексил)-карбамат (±)                                                                  |                                                                |

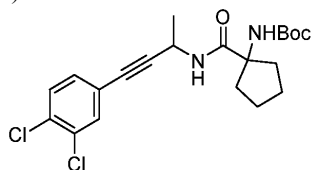
Промежуточное соединение 16b: трет-бутил-3-(((S)-4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)карбамоил)-пирролидин-1-карбоксилата гидрохлорид (±); и

промежуточное соединение 16с: трет-бутил-3-(((S)-4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)карбамоил)-пирролидин-1-карбоксилата гидрохлорид (±)



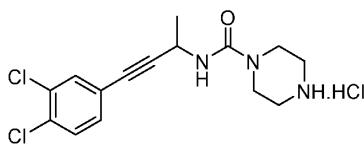
Целевые соединения получали при помощи методики, описанной для получения промежуточного соединения-8 с использованием промежуточного соединения 9а и промежуточного соединения 1а для получения смеси изомеров в качестве неочищенного продукта. Неочищенное соединение дополнительно очищали при помощи препаративной ТСХ, получая отдельно изомер 16b (выход: 15%; ЖХМС: н/о) и изомер 16с (выход: 14%; ЖХМС: н/о).

Промежуточное соединение 16d: трет-бутил-(1-((4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)карбамоил)циклопентил)карбамат (±).



При перемешивании к суспензии промежуточного соединения 11а (0,150 г, 0,5986 ммоль) и 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентан-1-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 7d) (0,137 г, 0,5986 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) добавляли EDCI (0,126 г, 0,6585 ммоль), НОВТ (0,089 г, 0,6585 ммоль) и триэтиламин (0,025 мл, 1,7960 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 14 ч при КТ. После окончания реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные слои EtOAc промывали водой и раствором соли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (гексан/этилацетат=70/30), получая целевое соединение (0,102 г неочищенное). ЖХМС: m/z=325,2 [M-100].

Промежуточное соединение 17: N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид гидрохлорид (±).

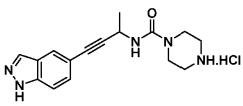
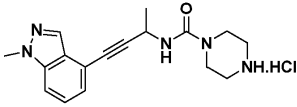
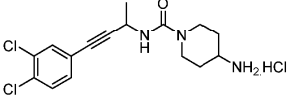
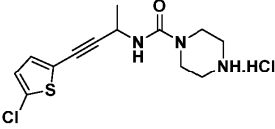
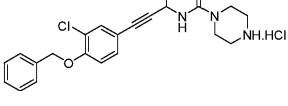
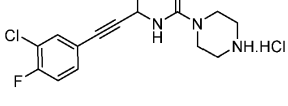


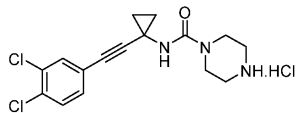
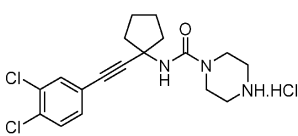
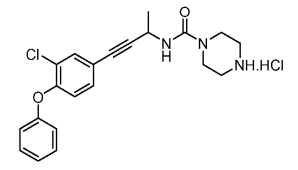
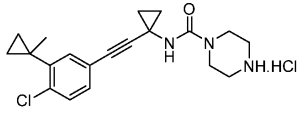
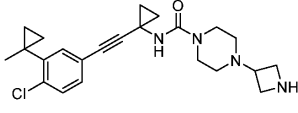
При перемешивании к раствору трет-бутил-4-((4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)карбамоил)пиперазин-1-карбоксилата (7,0 г, 16,43 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли диоксан.HCl (70 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт растирали с диэтиловым эфиром, получая желаемый продукт (5,9 г,

неочищенный), который использовали на следующей стадии.

Следующие промежуточные соединения получали по существу при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 17.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                                            | Выход (%) / аналитические данные                                                    |
|--------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 17a                      |           | N-(4-(3,4-дихлорфенил)-2-метилбут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид                | ЖХМС: m/z = 340,1 [M+H] <sup>+</sup>                                                |
| 17b                      |           | N-(1-(3,4-дихлорфенил)-пент-1-ин-3-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±)                  | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: m/z = н/о                                               |
| 17c                      |           | N-(1-(3,4-дихлорфенил)-4-метилпент-1-ин-3-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±)           | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: m/z = 353,95 [M+H] <sup>+</sup>                         |
|                          |           | карбоксамида гидрохлорид (±)                                                                     | (свободное основание)                                                               |
| 17d                      |           | N-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±)                | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: m/z = 310,1 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное основание) |
| 17e                      |           | N-(4-(3-хлор-4-(трифторметил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±)     | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: m/z = 359,7 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное основание) |
| 17f                      |           | N-(4-(3-хлор-4-метилфенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±)               | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: m/z = н/о                                               |
| 17g                      |           | 4-(азетидин-3-ил)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±) | Выход: 87%<br>ЖХМС: m/z = 381,2 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное основание)         |
| 17h                      |           | N-(4-(нафталин-2-ил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±)                     | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: m/z = 308,2 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное основание) |

|     |                                                                                     |                                                                                                                |                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17i |    | N-(4-(1H-индазол-5-ил)-<br>бут-3-ин-2-ил)-<br>пиперазин-1-<br>карбоксамида<br>гидрохлорид ( $\pm$ )            | <b>Выход:</b> 89%<br><b>ЖХМС:</b> m/z<br>=297,9 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное<br>основание)            |
| 17j |    | N-(4-(1-метил-1H-<br>индазол-4-ил)-бут-3-ин-<br>2-ил)-пиперазин-1-<br>карбоксамида<br>гидрохлорид ( $\pm$ )    | <b>Выход:</b> 74%<br><b>ЖХМС:</b> m/z<br>=311,8 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное<br>основание)            |
| 17k |    | 4-амино-N-(4-(3,4-<br>дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-<br>пиперазин-1-<br>карбоксамида<br>гидрохлорид ( $\pm$ )    | <b>Выход:</b><br>неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z<br>=340,1 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное<br>основание) |
| 17l |    | N-(4-(5-хлортиофен-2-<br>ил)-бут-3-ин-2-ил)-<br>пиперазин-1-<br>карбоксамида<br>гидрохлорид ( $\pm$ )          | <b>Выход:</b><br>неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z<br>=н/о                                                  |
| 17m |   | N-(4-(4-(бензилокси)-3-<br>хлорфенил)-бут-3-ин-2-<br>ил)-пиперазин-1-<br>карбоксамида<br>гидрохлорид ( $\pm$ ) | <b>Выход:</b><br>неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z<br>=н/о                                                  |
| 17n |  | N-(4-(3-хлор-4-<br>фторфенил)-бут-3-ин-2-<br>ил)-пиперазин-1-<br>карбоксамида<br>гидрохлорид ( $\pm$ )         | <b>Выход:</b> 94,5%<br><b>ЖХМС:</b> m/z<br>=310,3 [M+H] <sup>+</sup>                                      |

|     |                                                                                     |                                                                                                            |                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 17o |    | N-(1-((3,4-дихлорфенил)-этинил)-циклопропил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид                          | <b>Выход:</b> 83,6%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 338,2 [M] <sup>+</sup> .        |
| 17p |    | N-(1-((3,4-дихлорфенил)-этинил)-циклопентил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид                          | <b>Выход:</b> 88%<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 368,2 [M] <sup>+</sup> .           |
| 17q |    | N-(4-(3-хлор-4-феноксифенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±)                       | <b>Выход:</b> неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 384,1 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 17r |    | N-(1-((4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид      | <b>Выход:</b> неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 358,3 [M+H] <sup>+</sup> . |
| 17s |  | 4-(азетидин-3-ил)-N-(1-((4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-пиперазин-1-карбоксамид | <b>Выход:</b> 100%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 413,3 [M+H] <sup>+</sup> .       |

|     |  |                                                                                                                      |                                                                                                   |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17t |  | N-(4-(4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида (±)                               | <b>Выход:</b> 100%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 346,3 [M+H] <sup>+</sup>                                |
| 17u |  | 4-(азетидин-3-ил)-N-(4-(4-хлор-3-(1-метилциклопропил)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±) | <b>Выход:</b> 92,6%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 401,4 [M+H] <sup>+</sup>                               |
| 17v |  | N-(4-(2,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±)                                       | <b>Выход:</b> 94%;<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 325,7 [M+H] <sup>+</sup>                                 |
| 17w |  | N-(4-(3-хлор-4-(диэтиламино)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид (±)                          | <b>Выход:</b> неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 362,3 [M+H] <sup>+</sup>                          |
| 17x |  | N-(4-(4-хлор-3-(диэтиламино)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид                              | <b>Выход:</b> неочищенный<br><b>ЖХМС:</b> m/z = 363,0 [M+H] <sup>+</sup>                          |
| 17y |  | цис-1-((1s,4s)-4-((12-хлоранил)-амино)-циклогексил)-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-мочевина (±).              | <b>Выход:</b> 92%<br><b>ЖХМС:</b> не ионизирован                                                  |
| 17z |  | N-(1-((6-метоксинафталин-2-ил)-этинил)-циклопропил)-пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорид                             | <b>неочищенный</b><br><b>ЖХМС:</b> m/z = 350,3 [M+H] <sup>+</sup><br><b>(свободное основание)</b> |

Следующие промежуточные соединения 17aa-17ad были получены обработкой соответствующих защищенных Вос предшественников ТФУК в ДХМ и концентрированием в вакууме.

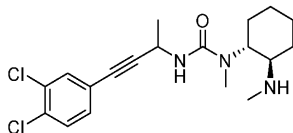
| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                                                          | Выход (%) / аналитические данные                                                           |
|--------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17aa                     |           | N-(1-(нафталин-1-илэтинил)-циклопропил)-пиперазин-1-карбоксамид (соль ТФУК)                                    | <b>Выход:</b> 85,6%;<br>ЖХМС: m/z = 320,3 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное основание)      |
| 17ab                     |           | N-(1-((4-хлор-3-этинилфенил)-этинил)-циклопропил)-пиперазин-1-карбоксамид (соль ТФУК)                          | <b>Выход:</b> неочищенный<br>ЖХМС: m/z = 328,3 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное основание) |
| 17ac                     |           | N-(1-((4-хлор-2-метокси-5-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-пиперазин-1-карбоксамид (соль ТФУК) | <b>Выход:</b> 99%<br>ЖХМС: m/z = 388,3 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное основание)         |
| 17ad                     |           | N-(1-((4-хлор-5-метокси-2-(1-метилциклопропил)-фенил)-этинил)-циклопропил)-пиперазин-1-карбоксамид (соль ТФУК) | <b>Выход:</b> 96%<br>ЖХМС: m/z = 388,3 [M+H] <sup>+</sup><br>(свободное основание)         |

Соединения промежуточных соединений (17ae и 17af) получали путем обработки соответствующей соли HCl карбонатом натрия.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                                      | Выход (%) / аналитические данные                            |
|--------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 17ae                     |           | N-(4-(3-ацетидамо-4-хлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамид (±)                  | <b>Выход:</b> 85,8%<br>ЖХМС: m/z = 349,3 [M+H] <sup>+</sup> |
| 17af                     |           | N-(4-(4-хлор-3-(циклопропинкарбоксамидо)-фенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперазин-1-карбоксамид (±) | <b>Выход:</b> 84,7%<br>ЖХМС: m/z = 375,3 [M+H] <sup>+</sup> |

Промежуточное соединение 17ag: транс-3-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-1-метил-1-(2-

(метиламино)циклогексил)мочевина ( $\pm$ ).

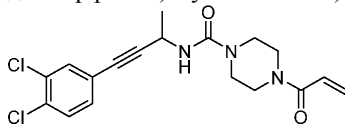


При перемешивании к суспензии промежуточного соединения 12 (0,150 г, 0,157 ммоль) и транс-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина ( $\pm$ ) (промежуточное соединение 4е) (0,095 г, 0,718 ммоль) в ДМСО (5,0 мл) добавляли триметиламин (0,18 мл, 2,992 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные слои EtOAc промывали водой и раствором соли, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (ДХМ/MeOH=93/07), получая целевое соединение (0,060 г, 35,08%) в виде твердого вещества. ЖХМС:  $m/z=382,30$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Следующие соединения получали по существу при помощи способа, описанного для промежуточного соединения 17 с соответствующими изменениями в реагентах и условиях реакции.

| Промежуточное соединение | Структура | ИЮПАК                                                                                                         | Выход (%) / аналитические данные                                 |
|--------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 18                       |           | N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-пиперидин-4-карбоксиамида гидрохлорид ( $\pm$ )                         | Выход: 83%<br>ЖХМС: н/о                                          |
| 18a                      |           | N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-пирролидин-3-карбоксиамида гидрохлорид ( $\pm$ )(изомер-1)              | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: н/о                                  |
| 18b                      |           | N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-пирролидин-3-карбоксиамида гидрохлорид ( $\pm$ )(изомер-2)              | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: н/о                                  |
| 18c                      |           | транс-(1r,4r)-4-амино-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-циклогексан-1-карбоксиамида гидрохлорид ( $\pm$ ) | Выход: 92%<br>ЖХМС: $m/z = 340,2$<br>$[\text{M}+\text{H}-100]^+$ |
| 18d                      |           | 1-амино-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-циклопентан-1-карбоксамид ( $\pm$ )                             | Выход: неочищенный<br>ЖХМС: $m/z = 325,2$ $[\text{M}]^+$         |

Пример 1: 4-акрилоил-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид ( $\pm$ ).



При перемешивании к суспензии N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксиамида гидрохлорида (промежуточное соединение 17) (5,9 г, 16,34 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли триэтиламин (4,95 г, 49,02 ммоль) и акрилоилхлорид (1,92 г, 21,24 ммоль) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После окончания реакции реакционную смесь промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и раствором соли. Слой ДХМ концентрировали, получая неочищенное соединение, которое очищали на силикагелевой колонке combiflash® (ДХМ/MeOH=97/3), получая целевое соединение (3,2 г, 51,5%). ВЭЖХ: 98,7%; ЖХМС:  $m/z=379,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,53 (д,  $J=1,86$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=8,31$  Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 6,59 (дд,  $J=10,49, 16,79$  Гц, 1H), 6,37 (дд,  $J=1,82, 16,87$  Гц, 1H), 5,78 (дд,  $J=1,84, 10,52$  Гц, 1H), 4,97 (кв,  $J=7,14$  Гц, 1H), 4,67 (д,  $J=7,87$  Гц, 1H), 3,84-3,37 (м, 8H), 1,53 (д,  $J=6,87$  Гц, 3H)

Соединения из примеров 1a и 1b выделяли из примера 1 при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ согласно следующему методу, получая два отдельных изомера (изомер-1 и изомер-2 примера 1)

Метод:

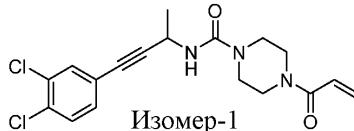
Колонка: LUX AMYLOSE-2 (21,2 × 250 мм-5 мкм);

Подвижная фаза: гексан (А), 0.1% ТФУК в этаноле (В);

Расход: 20 мл/мин;

Изократический режим: 80:20.

Пример 1a: 4-акрилоил-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксаимид (изомер-1).

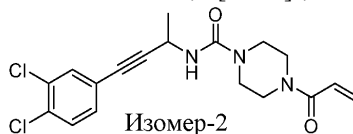


Выход: 46,6%; ВЭЖХ: 99,09%; ЖХМС:  $m/z=379,9$   $[M+H]^+$ ;

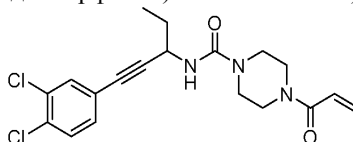
Пример 1b: 4-акрилоил-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксаимид (изомер-

2).

Выход: 46,0%; ВЭЖХ: 99,09%; ЖХМС:  $m/z=379,9$   $[M+H]^+$ ;



Пример 2: 4-акрилоил-N-(1-(3,4-дихлорфенил)-пент-1-ин-3-ил)пиперазин-1-карбоксаимид (±).



Пример 2 получали согласно методике, описанной для получения примера 1, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, растворителях и условиях реакции. Выход: 64%; ВЭЖХ: 97,47%; ЖХМС:  $m/z=394,0$   $[M+H]^+$ ;

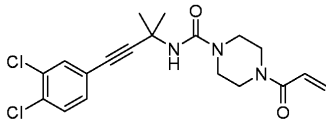
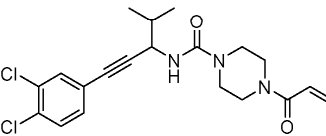
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,48 (д,  $J=1,89$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,31$  Гц, 1H), 7,28-7,17 (м, 1H), 6,53 (дд,  $J=10,47$ , 16,79 Гц, 1H), 6,31 (дд,  $J=1,87$ , 16,79 Гц, 1H), 5,73 (дд,  $J=1,87$ , 10,48 Гц, 1H), 4,80 (тд,  $J=5,81$ , 7,82 Гц, 1H), 4,64 (д,  $J=8,12$  Гц, 1H), 3,82 - 3,30 (м, 8H), 1,90-1,41 (м, 2H), 1,04 (т,  $J=7,37$  Гц, 3H).

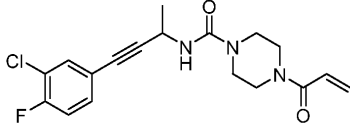
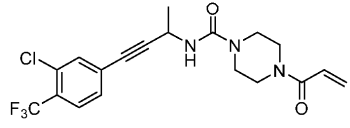
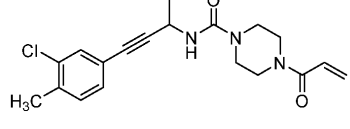
Полученную выше рацемическую смесь очищали при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ, получая отдельные изомеры (2a и 2b).

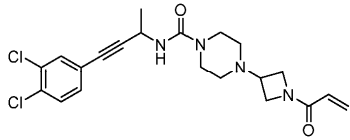
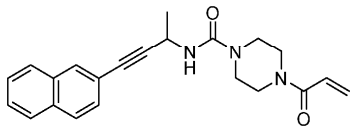
| Пример | Структура    | Выход (%) и аналитические данные                       |
|--------|--------------|--------------------------------------------------------|
| 2a     | <br>Изомер-1 | Выход: 50%; ЖХМС: $m/z=394,2$ $[M+H]^+$ ; ВЭЖХ: 97,6%; |
| 2b     | <br>Изомер-2 | Выход: 50%; ЖХМС: $m/z=394,2$ $[M+H]^+$ ; ВЭЖХ: 98,4%  |

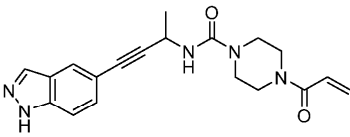
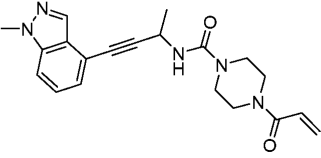
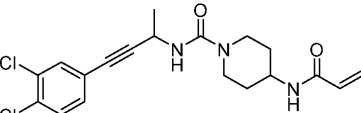
Следующие примеры получали согласно методике, описанной для получения примера 1, с соответствующими изменениями в реагентах, количествах реагентов, растворителях и условиях реакции.



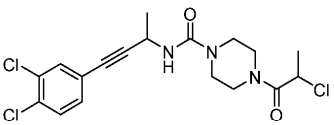
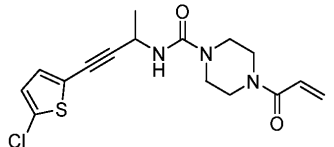
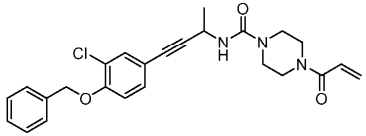
| Пример | Структура                                                                         | Выход (%) и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3      |  | <p><b>Выход:</b> 22,4%; ВЭЖХ: 94,52%; ЖХМС: <math>m/z = 394,2</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,59 (дд, <math>J = 0,95, 1,96</math> Гц, 1H), 7,39 (дд, <math>J = 0,93, 8,41</math> Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (м, 1H), 6,60 (ддд, <math>J = 0,97, 10,52, 16,83</math> Гц, 1H), 6,35 (ддд, <math>J = 0,87, 1,65, 16,76</math> Гц, 1H), 5,77 (ддд, <math>J = 0,99, 1,87, 10,48</math> Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 3,75 (д, <math>J = 49,75</math> Гц, 4H), 3,53 (дд, <math>J = 3,84, 6,35</math> Гц, 4H), 1,42 (д, <math>J = 1,08</math> Гц, 6H).</p> |
| 4      |  | <p><b>Выход:</b> 32,3%; ВЭЖХ: 98,0%; ЖХМС: <math>m/z = 408,2</math>; <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,50 (д, <math>J = 1,91</math> Гц, 1H), 7,37 (д, <math>J = 8,30</math> Гц, 1H), 7,28 – 7,20 (м, 1H), 6,55 (дд, <math>J = 10,49, 16,79</math> Гц, 1H), 6,34 (дд, <math>J = 1,87, 16,74</math> Гц, 1H), 5,75 (дд, <math>J = 1,86, 10,49</math> Гц, 1H), 4,79 (дд, <math>J =</math></p>                                                                                                                                                       |

|   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                     | 5,45, 8,32 Гц, 1H), 4,66 (д, $J = 8,35$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J = 47,14, 85,68$ Гц, 8H), 2,00 (дкв, $J = 6,12, 6,60, 13,11$ Гц, 1H), 1,04 (дд, $J = 2,22, 6,68$ Гц, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 5 |    | <b>Выход:</b> 25,10%; ВЭЖХ: 98,81%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z$ 364,0 $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,45 (дд, $J = 2,08, 7,00$ Гц, 1H), 7,31 – 7,20 (м, 1H), 7,05 (т, $J = 8,69$ Гц, 1H), 6,54 (дд, $J = 10,50, 16,78$ Гц, 1H), 6,32 (дд, $J = 1,89, 16,79$ Гц, 1H), 5,73 (дд, $J = 1,88, 10,47$ Гц, 1H), 4,92 (п, $J = 7,07$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J = 7,88$ Гц, 1H), 3,80 – 3,28 (м, 8H), 1,48 (д, $J = 6,85$ Гц, 3H).                     |
| 6 |   | <b>Выход:</b> 22,27%; ВЭЖХ: 99,58%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 414,0$ $[M+H]^+$ ;<br>$^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,59 (д, $J = 8,17$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 1,29$ Гц, 1H), 7,36 (ддд, $J = 0,88, 1,62, 8,01$ Гц, 1H), 6,54 (дд, $J = 10,49, 16,79$ Гц, 1H), 6,32 (дд, $J = 1,86, 16,79$ Гц, 1H), 5,73 (дд, $J = 1,83, 10,48$ Гц, 1H), 4,96 (п, $J = 7,09$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J = 7,99$ Гц, 1H), 3,81 – 3,32 (м, 8H), 1,50 (д, $J = 6,89$ Гц, 3H). |
| 7 |  | <b>Выход:</b> 28,5%; ВЭЖХ: 98,08%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 360,2$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,40 (д, $J = 1,54$ Гц, 1H), 7,22 – 7,12 (м, 2H), 6,56 (дд, $J = 10,50, 16,79$ Гц, 1H), 6,34 (дд, $J = 1,88, 16,79$ Гц, 1H),                                                                                                                                                                                                         |

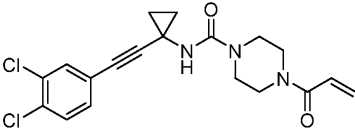
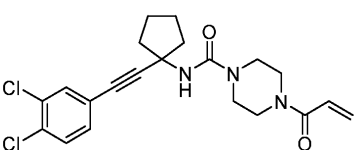
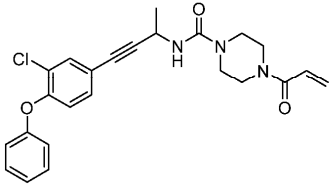
|   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                     | 5,75 (дд, $J = 1,86$ , 10,54 Гц, 1H), 4,95 (п, $J = 7,01$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J = 7,83$ Гц, 1H), 3,79 – 3,32 (м, 8H), 2,36 (с, 3H), 1,50 (д, $J = 6,83$ Гц, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 8 |    | <b>Выход:</b> 40%; <b>ВЭЖХ:</b> 94,26%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 436,3[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMCOd_6$ ) $\delta$ 8,31 (с, 1H), 7,70 – 7,59 (м, 1H), 7,38 (дд, $J = 1,98$ , 8,35 Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 8,04$ Гц, 1H), 6,29 (дд, $J = 10,28$ , 17,00 Гц, 1H), 6,09 (дд, $J = 2,28$ , 17,01 Гц, 1H), 5,66 (дд, $J = 2,27$ , 10,27 Гц, 1H), 4,76 (п, $J = 7,27$ Гц, 1H), 4,22 (т, $J = 8,07$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J = 4,91$ , 8,86 Гц, 1H), 3,92 (дд, $J = 7,28$ , 10,30 Гц, 1H), 3,73 (дт, $J = 5,02$ , 10,24 Гц, 1H), 3,40–3,10 (м, 5H), 2,38 – 2,15 (м, 4H), 1,38 (д, $J = 7,00$ Гц, 3H) |
| 9 |  | <b>Выход:</b> 3,0%; <b>ВЭЖХ:</b> 95,68%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 362,1[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,95 (д, $J = 1,47$ Гц, 1H), 7,87 – 7,71 (м, 3H), 7,54 – 7,41 (м, 3H), 6,56 (дд, $J = 10,48$ , 16,81 Гц, 1H), 6,34 (дд, $J = 1,85$ , 16,79 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J = 1,86$ , 10,48 Гц, 1H), 5,02 (п, $J = 6,87$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 7,87$ Гц, 1H), 3,75–3,42 (м, 8H), 1,56 (д, $J = 5,91$ Гц, 3H).                                                                                                                                                                    |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |    | <b>Выход:</b> 17%; <b>ВЭЖХ:</b> 93,84%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 352,1 [M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMCOd_6$ ): $\delta$ 13,23 (с, 1H), 8,07 (т, $J = 1,28$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 1,29$ Гц, 1H), 7,52 (дт, $J = 0,90, 8,53$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J = 1,50, 8,59$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 8,08$ Гц, 1H), 6,83 (дд, $J = 10,43, 16,65$ Гц, 1H), 6,13 (дд, $J = 2,42, 16,66$ Гц, 1H), 5,81 – 5,58 (м, 1H), 4,87 – 4,67 (м, 1H), 3,63 – 3,34 (м, 8H), 1,42 (д, $J = 6,94$ Гц, 3H).          |
| 11 |    | <b>Выход:</b> 21%; <b>ВЭЖХ:</b> 94,79%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 366,1 [M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMCOd_6$ ): $\delta$ 8,08 – 8,00 (м, 1H), 7,67 (д, $J = 8,29$ Гц, 1H), 7,38 (ддд, $J = 0,91, 7,06, 8,27$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 7,12$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 8,11$ Гц, 1H), 6,89 – 6,76 (м, 1H), 6,19 – 6,06 (м, 1H), 5,70 (ддд, $J = 0,93, 2,55, 10,53$ Гц, 1H), 4,92 – 4,80 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,54 (д, $J = 16,61$ Гц, 4H), 3,34–3,29 (м, 4H), 1,47 (д, $J = 6,95$ Гц, 3H). |
| 12 |  | <b>Выход:</b> 39%; <b>ВЭЖХ:</b> 96,86%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 394,2 [M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$ ): $\delta$ 8,04 (д, $J = 7,69$ Гц, 1H), 7,71 – 7,59 (м, 1H), 7,38 (дд, $J = 1,94, 8,34$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 8,02$ Гц, 1H), 6,25 – 6,01 (м, 2H), 5,58 (дд, $J = 2,44, 9,93$ Гц, 1H), 4,77 (п, $J = 7,15$ Гц, 1H), 3,97 – 3,71 (м, 3H), 3,34 (с, 1H), 2,90 – 2,74 (м, 2H), 1,72 (д, $J = 12,40$ Гц, 2H), 1,39                                                          |

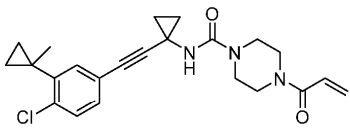
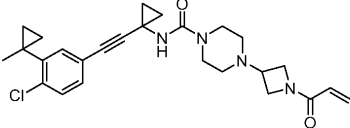
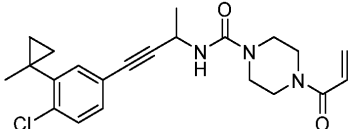
|    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |  | (д, $J = 6,98$ Гц, 3H), 1,34 – 1,14 (м, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 13 |  | <b>Выход:</b> 12%; <b>ВЭЖХ:</b> 96,5%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 456,2$ [M] <sup>+</sup> ; <b><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):</b> $\delta$ 7,72 (д, $J = 15,33$ Гц, 1H), 7,58 – 7,48 (м, 2H), 7,38 (тд, $J = 2,78, 5,06$ Гц, 4H), 7,26 – 7,22 (м, 2H), 6,86 (д, $J = 15,38$ Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,05 – 4,89 (м, 1H), 3,63 (дд, $J = 36,00, 104,04$ Гц, 8H), 1,68 – 1,46 (м, 3H),                                                                             |
| 14 |  | <b>Выход:</b> 32%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,3%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 394,2$ [M] <sup>+</sup> ; <b><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):</b> $\delta$ 7,51 (д, $J = 1,91$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,32$ Гц, 1H), 7,27 (с, 3H), 7,23 (дд, $J = 1,93, 8,30$ Гц, 1H), 6,92 (дкв, $J = 6,84, 14,81$ Гц, 1H), 6,25 (дкв, $J = 1,65, 14,98$ Гц, 1H), 4,95 (п, $J = 7,04$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J = 7,85$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J = 42,76, 85,91$ Гц, 8H), 1,51 (д, $J = 6,86$ Гц, 3H). |
| 15 |  | <b>Выход:</b> 34,5%; <b>ВЭЖХ:</b> 96,07%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 408,2$ [M] <sup>+</sup> ; <b><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):</b> $\delta$ 7,51 (д, $J = 1,91$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,29$ Гц, 1H), 7,28 – 7,19 (м, 1H), 5,78 (п, $J = 1,40$ Гц, 1H), 4,95 (п, $J = 7,10$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J = 7,88$ Гц, 1H), 3,74 – 3,33 (м, 8H), 1,89 (дд, $J = 1,36, 22,06$ Гц, 6H), 1,51 (д, $J = 6,87$ Гц, 3H).                                                      |

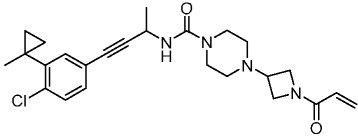
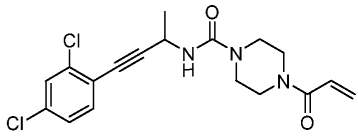
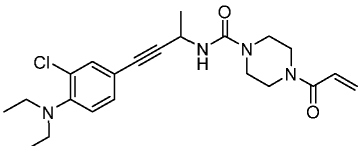
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 |    | <p><b>Выход:</b> 52%; <b>ВЭЖХ:</b> 95,7%;<br/> <b>ЖХМС:</b> <math>m/z = 418,2 [M+2]^+</math>; <b><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):</b> <math>\delta</math> 7,51 (д, <math>J = 1,91</math> Гц, 1H), 7,37 (д, <math>J = 8,30</math> Гц, 1H), 7,23 (дд, <math>J = 1,93, 8,34</math> Гц, 1H), 5,06 – 4,87 (м, 1H), 4,56 (кв, <math>J = 6,51</math> Гц, 1H), 3,90 (дт, <math>J = 5,85, 8,27</math> Гц, 1H), 3,82 – 3,56 (м, 2H), 3,50 (тд, <math>J = 5,79, 9,40, 11,78</math> Гц, 4H), 3,33 (тд, <math>J = 5,53, 9,43</math> Гц, 1H), 1,69 (д, <math>J = 6,54</math> Гц, 3H), 1,51 (д, <math>J = 6,90</math> Гц, 3H).</p> |
| 17 |    | <p><b>Выход:</b> 45,5%; <b>ВЭЖХ:</b> 94,98%;<br/> <b>ЖХМС:</b> <math>m/z = 351,7 [M+H]^+</math>;<br/> <b><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):</b> <math>\delta</math> 6,95 (д, <math>J = 3,93</math> Гц, 1H), 6,84 (д, <math>J = 3,94</math> Гц, 1H), 6,58 (дд, <math>J = 10,53, 16,81</math> Гц, 1H), 6,32 (дд, <math>J = 1,89, 16,85</math> Гц, 1H), 5,73 (дд, <math>J = 1,88, 10,49</math> Гц, 1H), 5,33-5,29 (м, 1H), 4,11 (квд, <math>J = 3,30, 6,73</math> Гц, 1H), 3,67 (д, <math>J = 52,61</math> Гц, 4H), 3,45 (т, <math>J = 5,22</math> Гц, 4H), 1,27 (д, <math>J = 7,47</math> Гц, 3H).</p>                  |
| 18 |  | <p><b>Выход:</b> 12,0%; <b>ВЭЖХ:</b> 95,1%;<br/> <b>ЖХМС:</b> <math>m/z = 452,1 [M+H]^+</math>; <b><sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):</b> <math>\delta</math> 7,45 – 7,30 (м, 6H), 7,26 (д, <math>J = 0,49</math> Гц, 1H), 6,87 (д, <math>J = 8,48</math> Гц, 1H), 6,56 (дд, <math>J = 10,47, 16,77</math> Гц, 1H), 6,33 (дд, <math>J = 1,90, 16,80</math> Гц, 1H), 5,74 (дд, <math>J = 1,87, 10,52</math> Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 5,00 – 4,89 (м, 1H), 4,64 (д, <math>J = 7,74</math> Гц, 1H), 3,72 – 3,40 (м, 8H), 1,49 (д, <math>J = 6,90</math> Гц, 3H).</p>                                                       |

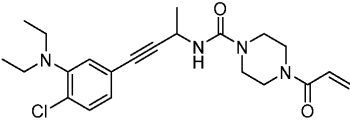
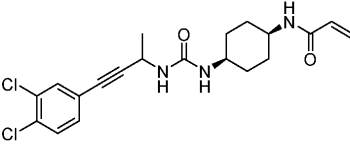
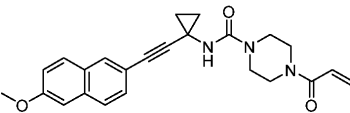
|    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 |  | <b>Выход:</b> 52%; ВЭЖХ: 99,36%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 404,2$ $[M+2]^+$ ;<br><b><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>):</b> $\delta$ 7,51 (д, $J = 1,86$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,33$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J = 1,91, 8,29$ Гц, 1H), 4,95 (кв, $J = 7,15$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J = 7,66$ Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,68 (т, $J = 5,44$ Гц, 2H), 3,57 (с, 4H), 3,41 (т, $J = 5,26$ Гц, 2H), 1,51 (д, $J = 6,82$ Гц, 3H).      |
| 20 |  | <b>Выход:</b> неочищенный; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 474,1$ $[M+1]^+$ ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 21 |  | <b>Выход:</b> 25,3%; ВЭЖХ: 98,8%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 382,1$ $[M]^+$ ; <b><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>):</b> $\delta$ 7,50 (д, $J = 1,74$ Гц, 1H), 7,39 – 7,33 (м, 1H), 7,25 – 7,20 (м, 1H), 5,13 – 4,85 (м, 1H), 4,63 (д, $J = 7,79$ Гц, 1H), 3,59 – 3,30 (м, 4H), 3,27 – 2,99 (м, 1H), 2,96 – 2,73 (м, 2H), 2,73 – 2,41 (м, 5H), 2,25 (дд, $J = 7,05, 13,36$ Гц, 1H), 1,62 (с, 2H), 1,62 – 1,48 (м, 3H). |
| 22 |  | <b>Выход:</b> 20%; ВЭЖХ: 95,6%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 364,3$ $[M+H]^+$ ; <b><math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>):</b> $\delta$ 7,31 (т, $J = 7,93$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,18 (дд, $J = 1,82, 9,63$ Гц, 1H), 6,55 (дд, $J = 10,48, 16,78$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J = 1,87, 16,75$ Гц, 1H), 5,75 (дд, $J = 1,85, 10,51$ Гц, 1H), 5,02 – 4,84 (м, 1H), 3,87 – 3,25 (м, 8H), 1,65 (с, 2H), 1,50 (д, $J = 6,87$ Гц, 3H).  |

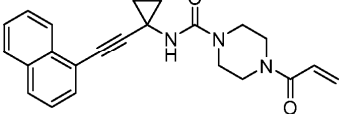
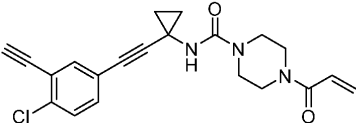
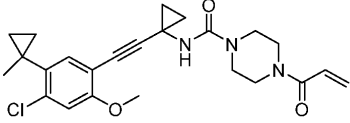
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23 |    | <p><b>Выход:</b> 16,9%; <b>ВЭЖХ:</b> 97,7%;<br/> <b>ЖХМС:</b> <math>m/z=392,3</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>): <math>\delta</math> 7,47 (д, <math>J = 1,91</math> Гц, 1H), 7,32 (д, <math>J = 8,33</math> Гц, 1H), 7,26 (с, 2H), 7,20 (дд, <math>J = 1,92, 8,28</math> Гц, 1H), 6,55 (дд, <math>J = 10,50, 16,79</math> Гц, 1H), 6,33 (дд, <math>J = 1,90, 16,80</math> Гц, 1H), 5,74 (дд, <math>J = 1,86, 10,49</math> Гц, 1H), 3,81 – 3,24 (м, 8H), 1,44 – 1,07 (м, 4H).</p>                                                                                                                          |
| 24 |    | <p><b>Выход:</b> 26,3%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,3%;<br/> <b>ЖХМС:</b> <math>m/z = 420,3</math>; <math>^1H</math>ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,50 (д, <math>J = 1,96</math> Гц, 1H), 7,33 (д, <math>J = 8,28</math> Гц, 1H), 7,22 (ддд, <math>J = 0,75, 1,89, 8,33</math> Гц, 1H), 6,56 (дд, <math>J = 10,45, 16,76</math> Гц, 1H), 6,33 (дд, <math>J = 1,84, 16,84</math> Гц, 1H), 5,80 – 5,69 (м, 1H), 4,64 (с, 1H), 3,55 (дд, <math>J = 50,76, 94,30</math> Гц, 8H), 2,35 – 2,03 (м, 4H), 1,83 (тдд, <math>J = 6,78, 11,23, 15,75</math> Гц, 4H).</p>                                                                               |
| 25 |  | <p><b>Выход:</b> 78%; <b>ВЭЖХ:</b> 97,9%;<br/> <b>ЖХМС:</b> <math>m/z = 438,05</math> <math>[M+H]^+</math>;<br/> <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,52 (д, <math>J = 2,03</math> Гц, 1H), 7,40 – 7,31 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,19 – 7,09 (м, 1H), 7,02 – 6,94 (м, 2H), 6,85 (д, <math>J = 8,49</math> Гц, 1H), 6,56 (дд, <math>J = 10,48, 16,78</math> Гц, 1H), 6,34 (дд, <math>J = 1,85, 16,75</math> Гц, 1H), 5,75 (дд, <math>J = 1,86, 10,50</math> Гц, 1H), 4,95 (п, <math>J = 6,99</math> Гц, 1H), 4,66 (д, <math>J = 7,94</math> Гц, 1H), 3,84 – 3,29 (м, 8H), 1,54 (д, <math>J = 24,85</math> Гц, 3H).</p> |

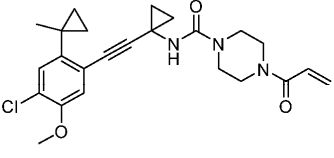


|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 |    | <b>Выход:</b> 31,8%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,7%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z=412,2$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,39 (д, $J = 2,03$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 8,29$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J = 2,03, 8,23$ Гц, 1H), 6,55 (дд, $J = 10,53, 16,78$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J = 1,84, 16,79$ Гц, 1H), 5,74 (дд, $J = 1,85, 10,50$ Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,54 (дд, $J = 53,25, 90,26$ Гц, 8H), 1,38 – 1,32 (м, 2H), 1,30 (с, 3H), 1,21 – 1,13 (м, 2H), 0,82 – 0,70 (м, 4H).                                                            |
| 27 |    | <b>Выход:</b> 8,3%; <b>ВЭЖХ:</b> 97,7%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z=467,4$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,39 (д, $J = 2,02$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,14 (дд, $J = 2,03, 8,25$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J = 1,86, 17,00$ Гц, 1H), 6,18 (дд, $J = 10,30, 16,97$ Гц, 1H), 5,67 (дд, $J = 1,88, 10,29$ Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,33 – 3,84 (м, 4H), 3,42 (дддд, $J = 5,99, 13,37, 16,66, 29,80$ Гц, 4H), 3,19 (ддд, $J = 5,35, 7,27, 12,40$ Гц, 1H), 2,36 (кв, $J = 5,25$ Гц, 4H), 1,46 – 1,09 (м, 7H), 0,99 – 0,59 (м, 4H). |
| 28 |  | <b>Выход:</b> 14,5%; <b>ВЭЖХ:</b> 94,4%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z=400,3$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,41 (д, $J = 2,12$ Гц, 1H), 7,28 – 7,19 (м, 1H), 7,17 (дд, $J = 2,08, 8,21$ Гц, 1H), 6,56 (дд, $J = 10,43, 16,80$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J = 1,84, 16,84$ Гц, 1H), 5,75 (дд, $J = 1,83, 10,48$ Гц, 1H), 4,95 (п, $J = 6,97$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J = 7,88$                                                                                                                                                   |

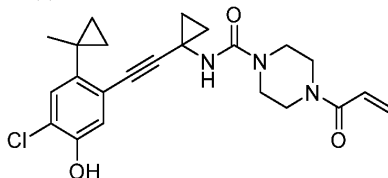
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     | Гц, 1H), 3,87 – 3,19 (м, 8H), 1,70 – 1,41 (м, 3H), 1,26 (д, $J = 44,64$ Гц, 3H), 0,97 – 0,54 (м, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 29 |    | <b>Выход:</b> 17%; <b>ВЭЖХ:</b> 90,7%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 455,4$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,40 (д, $J = 2,05$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,18 (д, $J = 2,08$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J = 1,86$ , 17,02 Гц, 1H), 6,18 (дд, $J = 10,29$ , 16,97 Гц, 1H), 5,68 (дд, $J = 1,85$ , 10,28 Гц, 1H), 4,94 (п, $J = 6,89$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J = 7,80$ Гц, 1H), 4,34 – 3,86 (м, 4H), 3,57 – 3,31 (м, 4H), 3,20 (тт, $J = 5,18$ , 7,30 Гц, 1H), 2,38 (кв, $J = 4,74$ , 5,25 Гц, 4H), 1,49 (д, $J = 6,87$ Гц, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,83 – 0,68 (м, 4H). |
| 30 |  | <b>Выход:</b> 40%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,4%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 379,8$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,40 (д, $J = 2,08$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,35$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J = 2,08$ , 8,36 Гц, 1H), 6,55 (дд, $J = 10,51$ , 16,78 Гц, 1H), 6,33 (дд, $J = 1,90$ , 16,80 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J = 1,85$ , 10,50 Гц, 1H), 5,16 – 4,79 (м, 1H), 4,71 (д, $J = 7,82$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J = 46,85$ , 84,86 Гц, 8H), 1,74 – 1,30 (м, 3H).                                                                                                          |
| 31 |  | <b>Выход:</b> 57%; <b>ВЭЖХ:</b> 95%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 417,3$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,42 (д, $J = 1,97$ Гц, 1H), 7,33 – 7,17 (м, 1H), 6,95 (д, $J = 8,40$ Гц, 1H), 6,56 (дд, $J = 10,44$ , 16,77 Гц, 1H), 6,33 (дд, $J =$                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     | 1,97, 16,78 Гц, 1H), 5,74 (дд, $J = 1,97, 10,41$ Гц, 1H), 4,94 (п, $J = 6,98$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J = 34,77, 64,76$ Гц, 8H), 3,14 (кв, $J = 7,05$ Гц, 6H), 1,49 (д, $J = 6,82$ Гц, 3H), 1,03 (т, $J = 7,05$ Гц, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 32 |    | <b>Выход:</b> 30%; ВЭЖХ: 95,2%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 417,4$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$ ): $\delta$ 7,42 (д, $J = 1,97$ Гц, 1H), 7,33 – 7,17 (м, 1H), 6,95 (д, $J = 8,40$ Гц, 1H), 6,56 (дд, $J = 10,44, 16,77$ Гц, 1H), 6,33 (дд, $J = 1,97, 16,78$ Гц, 1H), 5,74 (дд, $J = 1,97, 10,41$ Гц, 1H), 4,94 (п, $J = 6,98$ Гц, 1H), 3,56 (дд, $J = 34,77, 64,76$ Гц, 8H), 3,14 (кв, $J = 7,05$ Гц, 6H), 1,49 (д, $J = 6,82$ Гц, 3H), 1,03 (т, $J = 7,05$ Гц, 4H). |
| 33 |  | <b>Выход:</b> 82%; ВЭЖХ: 96,8%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 408,2$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMSCd_6$ ): $\delta$ 8,01 – 7,88 (м, 1H), 7,72 – 7,57 (м, 2H), 7,38 (дт, $J = 1,67, 8,33$ Гц, 1H), 6,36 – 6,19 (м, 2H), 6,06 (дт, $J = 1,87, 17,10$ Гц, 1H), 5,87 (д, $J = 7,10$ Гц, 1H), 5,55 (дт, $J = 1,81, 10,17$ Гц, 1H), 4,78 – 4,60 (м, 1H), 3,61 (д, $J = 56,26$ Гц, 2H), 1,50 (д, $J = 31,22$ Гц, 8H), 1,35 (дд, $J = 1,40, 7,01$ Гц, 3H).                           |
| 34 |  | <b>Выход:</b> 10%; ВЭЖХ: 96,87%;<br><b>ЖХМС:</b> $m/z = 404,6$ $(M+H)^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) $\delta$ 7,81 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,49 (дд, $J = 8,4, 1,8$ Гц, 1H),                                                                                                                                                                                                                                                               |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     | 7,15 (дд, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,33 (дд, J = 16,8, 10,3 Гц, 1H), 6,20 (дд, J = 16,8, 2,1 Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,65 (дд, J = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,08 (д, J = 35,4 Гц, 4H), 2,78 (с, 2H), 2,47 (с, 2H), 1,05 – 1,02 (м, 2H), 1,00 (дд, J = 3,2, 1,8 Гц, 2H).                                                                                                                                                                             |
| 35 |    | <b>Выход:</b> 9,5%; <b>ЖХМС:</b> m/z = 374 [M] <sup>+</sup> ; <b>ВЭЖХ:</b> 92,65%; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,31 – 8,26 (м, 1H), 7,83 – 7,75 (м, 2H), 7,62 (дд, J = 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,57 – 7,45 (м, 2H), 7,37 (дд, J = 8,3, 7,2 Гц, 1H), 6,55 (дд, J = 16,8, 10,5 Гц, 1H), 6,33 (дд, J = 16,8, 1,9 Гц, 1H), 5,74 (дд, J = 10,5, 1,9 Гц, 1H), 5,24 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 1,48 – 1,44 (м, 2H), 1,29 – 1,24 (м, 2H). |
| 36 |  | <b>Выход:</b> 28%; <b>ВЭЖХ:</b> 95,14%; <b>ЖХМС:</b> m/z = 382,3[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,55 (т, J = 1,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 1,0 Гц, 2H), 6,55 (дд, J = 16,8, 10,5 Гц, 1H), 6,33 (дд, J = 16,8, 1,9 Гц, 1H), 5,76 – 5,72 (м, 1H), 5,13 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,37 – 1,32 (м, 2H), 1,21 – 1,16 (м, 2H).                                                                                      |
| 37 |  | <b>Выход:</b> 3,6%; <b>ВЭЖХ:</b> 97,8%; <b>ЖХМС:</b> m/z = 442,3[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,36 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,59 – 6,50 (м,                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                   | 2H), 6,36 – 6,29 (м, 1H), 5,76 – 5,71 (м, 1H), 5,18 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,53 – 3,46 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 1,41 – 1,35 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,22 – 1,16 (м, 2H), 0,78 – 0,66 (м, 4H).                                                                                                                                                                            |
| 38 |  | <b>Выход:</b> 6,5%; <b>ВЭЖХ:</b> 99%; <b>ЖХМС:</b> m/z = 442,3[M+H] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,36 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,59 – 6,50 (м, 2H), 6,36 – 6,29 (м, 1H), 5,76 – 5,71 (м, 1H), 5,18 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,53 – 3,46 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,36 (с, 2H), 1,41 – 1,35 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,22 – 1,16 (м, 2H), 0,78 – 0,66 (м, 4H). |

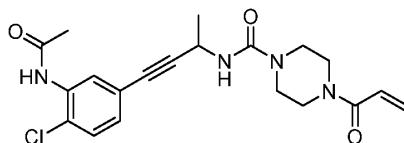
Пример 39: 4-акрилоил-N-(1-((4-хлор-5-гидрокси-2-(1-метилциклопропил)фенил)этинил)-циклопропил)пиперазин-1-карбоксамид



При перемешивании к раствору примера 38 (0,050 г, 1,133 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли норборнадиен (2 капли) и VBr<sub>3</sub> (0,1 мл, 1,13 ммоль) при -78°С. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, а затем при 0°С в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в лед и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол=95/5), получая целевое соединение (0,005 г, 10%). ВЭЖХ: 85,84%; ЖХМС: m/z=427,9 [M]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,26 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,03-7,00 (м, 1H), 6,58-6,49 (м, 1H), 6,36-6,30 (м, 1H), 5,75 (д, J=10,5 Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,73-3,42 (м, 8 H), 1,62-1,18 (м, 5H), 0,72 (д, J=4,8 Гц, 2H), 0,57 (кв, J=4,4 Гц, 2H).

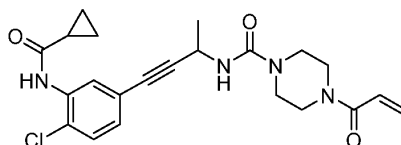
Пример 40: N-(4-(3-ацетида-4-хлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-акрилоилпиперазин-1-карбоксамид (±)



Целевое соединение синтезировали из промежуточного соединения 17ae, как описано в примере 1, получая неочищенное соединение, которое очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение. (Выход: 83,3%). ВЭЖХ: 96,9%; ЖХМС: m/z=403 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,46 (с, 1H), 7,55 (д, J=25,46 Гц, 1H), 7,35-7,21 (м, 1H), 7,08 (дд, J=1,92, 8,28 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,56 (дд, J=10,51, 16,82 Гц, 1H), 6,33 (дд, J=1,83, 16,76 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=1,87, 10,55 Гц, 1H), 5,07-4,82 (м, 1H), 3,85 - 3,28 (м, 8H), 2,25 (с, 3H), 1,49 (д, J=6,81 Гц, 3H).

Пример 41: 4-акрилоил-N-(4-(4-хлор-3-(циклопропанкарбоксамидо)фенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (±).

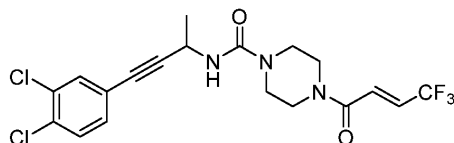


Целевое соединение синтезировали из промежуточного соединения 17af, как описано в примере 1, получая неочищенное соединение, которое очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение. Выход: 75,5%; ВЭЖХ: 99,25%; ЖХМС: m/z=429,3 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,49 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06 (дд, J=2,00, 8,33 Гц, 1H), 6,56

(дд, J=10,49, 16,78 Гц, 1H), 6,33 (дд, J=1,88, 16,76 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=1,86, 10,50 Гц, 1H), 4,92 (п, J=6,90 Гц, 1H), 4,72 (д, J=7,82 Гц, 1H), 3,85-3,32 (м, 8H), 1,47 (д, J=6,81 Гц, 3H), 1,38-1,18 (м, 1H), 1,18-0,81 (м, 4H).

Пример 42: (E)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-(4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-1-карбоксамида (±)



При перемешивании к раствору промежуточного соединения 17 (0,150 г, 0,41 ммоль) и (E)-4,4,4-трифторбут-2-еновой кислоты (0,086 г, 0,624 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли (0,095 г, 0,496 ммоль), НОВТ (0,084 г, 0,629 ммоль) и DIPEA (0,160 г, 1,24 ммоль) при 10°C и перемешивали в течение 16 ч при КТ. После окончания реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Слой EtOAc высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали при пониженном давлении и концентрировали, получая неочищенный продукт, который очищали при помощи препаративной ТСХ (гексан/EtOAc=50/50), получая целевое соединение (0,050 г, 27%). ВЭЖХ: 99,26%; ЖХМС: m/z=448,3 [M]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,33 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=1,96, 8,32 Гц, 1H), 6,95 (дкв, J=1,96, 15,39 Гц, 1H), 6,82-6,70 (м, 1H), 5,02-4,83 (м, 1H), 4,67 (д, J=7,80 Гц, 1H), 3,82-3,31 (м, 8H), 1,50 (д, J=6,86 Гц, 3H).

Полученное рацемическое соединение разделяли на два изомера (41a и 41b) при помощи препаративной хиральной ВЭЖХ.

Колонка: Lux amylose-2 (21,1 мм×250 мм), 5,0 мкм, гексан и ИПС:MeOH(80:20); расход: 20 мл/мин, изократический режим (85:15).

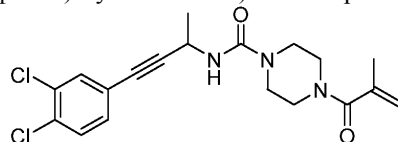
Пример 42a: (E)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-(4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-1-карбоксамида (изомер-1).

Выход=0,005 г, (33,3%). ЖХМС: m/z=449,2 [M+H]<sup>+</sup>; ВЭЖХ: 99,1%; хиральная ВЭЖХ: 95,2% (время удержания=5,067 мин).

Пример 42b: (E)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-(4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-1-карбоксамида (изомер-2).

Выход: 0,005 г, (33,3%). ЖХМС: m/z=449,2 [M+H]<sup>+</sup>; ВЭЖХ: 95,7%; хиральная ВЭЖХ: 97,8% (время удержания=5,138 мин).

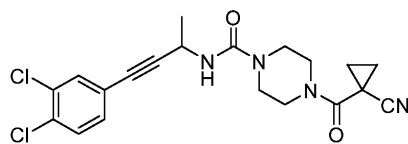
Пример 43: N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-метакрилоилпиперазин-1-карбоксамида (±)



При перемешивании к суспензии промежуточного соединения 17 (0,150 г, 0,414 ммоль) и метакриловой кислоты (42 мкл, 59,832 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) добавляли EDCI (0,080 г, 0,414 ммоль), НОВТ (0,055 г, 0,414 ммоль) и триэтиламин (0,23 мл, 1,654 ммоль) при 0°C и перемешивали при КТ в течение 12 ч. После окончания реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные слои EtOAc промывали водой и раствором соли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=97/3), получая целевое соединение (0,072 г, 44,17%) в виде твердого вещества. ВЭЖХ: 97,47%; ЖХМС: m/z=394,30 [M]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,53 (д, J=1,84 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 1H), 5,26 (кв, J=1,54 Гц, 1H), 5,08 (п, J=0,89 Гц, 1H), 4,97 (п, J=7,08 Гц, 1H), 4,69 (д, J=7,78 Гц, 1H), 3,65-3,45 (м, 8H), 1,99 (кв, J=1,01 Гц, 3H), 1,53 (д, J=6,88 Гц, 3H).

Пример 44: 4-(1-цианоциклопропан-1-карбонил)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамида (±).

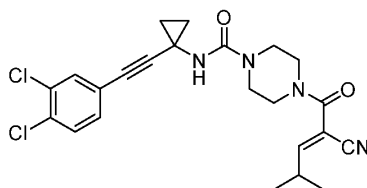


Целевое соединение синтезировали из промежуточного соединения 17 и 1-цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты, как описано в примере 43. Выход: 25,8%; ВЭЖХ: 92,02%; ЖХМС: m/z=419,2 [M]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (д, J=1,91 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=1,95, 8,31 Гц, 1H), 5,06-4,84 (м, 1H), 4,68 (д, J=7,91 Гц, 1H), 3,88-3,48 (м, J=37,50 Гц, 8H), 2,18 (с, 2H), 1,52 (д, J=6,87 Гц, 3H), 1,33-1,19 (м, 2H).

Пример 45: (E)-4-(2-циано-4-метиопент-2-еноил)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)-

пиперазин-1-карбоксамид



Стадия 1: 4-(2-цианоацетил)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)пиперазин-1-карбоксамид.

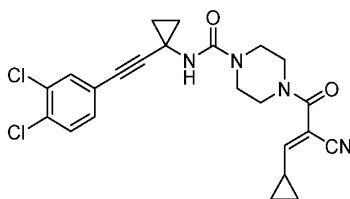
Целевое соединение синтезировали из промежуточного соединения 17о и 2-цианоуксусной кислоты, как описано в примере 43 или примере 44. Выход: 77,6%; ЖХМС:  $m/z=405,2$   $[M+H]^+$ .

Стадия 2: (E)-4-(2-циано-4-метилпент-2-еноил)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)пиперазин-1-карбоксамид.

При перемешивании к суспензии 4-(2-цианоацетил)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)пиперазин-1-карбоксида (0,100 г, 0,246 ммоль) в ИПС (3 мл) добавляли изобутиральдегид (0,022 г, 0,313 ммоль) и пиперидинацетат (0,007 г, 0,049 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 с реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол: 98/2) за два цикла, получая целевое соединение (0,020 г, 22,1%). ВЭЖХ: 96,8%; ЖХМС:  $m/z=459,3$   $[M]^+$ .

$^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ ):  $\delta$  7,47 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 6,99 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 3,64 (дд,  $J=6,5$ , 4,0 Гц, 4H), 3,47 (с, 4H), 1,39 - 1,31 (м, 1H), 1,23-1,17 (м, 2H), 1,15 (д,  $J=6,7$  Гц, 6H), 1,07 (д,  $J=6,7$  Гц, 2H).

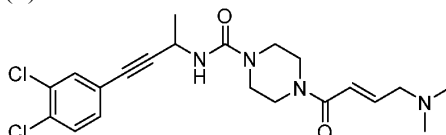
Пример 46: (E)-4-(2-циано-3-циклопропилакрилоил)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)-пиперазин-1-карбоксамид



Целевое соединение синтезировали из промежуточного соединения стадии 1 примера 45 и циклопропанкарбальдегида, как описано на стадии 2 примера 45. Выход: 25,85%; ЖХМС:  $m/z=457,4$   $[M]^+$ ; ВЭЖХ: 97,45%;

$^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,47 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,20 (дд,  $J=8,3$ , 1,9 Гц, 1H), 6,65 (д,  $J=11,3$  Гц, 1H), 5,14 (с, 1H), 3,67 (с, 4H), 3,51-3,43 (м, 4H), 3,10-3,06 (м, 1H), 1,37-1,32 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 2H), 1,21-1,14 (м, 2H), 0,95-0,88 (м, 2H).

Пример 47: (E)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-(4-(диметиламино)-бут-2-еноил)пиперазин-1-карбоксамид ( $\pm$ ).

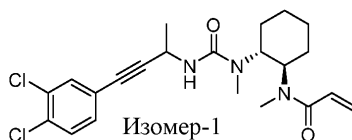


При перемешивании к раствору примера 20 (0,3 г, 0,709 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли при комнатной температуре диметиламин (2,0 М раствор в ТГФ) (3,5 мл, 7,09 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (0,050 г, 54%). ВЭЖХ: 99,3%; ЖХМС:  $m/z=437,4$   $[M]^+$ ;

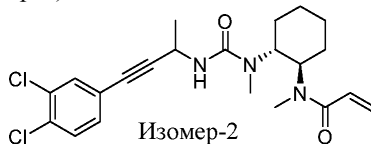
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,66 (д,  $J=1,96$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J=1,98$ , 8,37 Гц, 1H), 7,04 (д,  $J=7,94$  Гц, 1H), 6,60 (д,  $J=2,32$  Гц, 2H), 4,77 (п,  $J=7,13$  Гц, 1H), 3,55 - 3,45 (м, 8H), 3,32 (с, 1H), 3,12 - 2,93 (м, 2H), 2,13 (с, 6H), 1,39 (д,  $J=6,99$  Гц, 3H).

Пример 48а: транс-N-((1S,2S)-2-(3-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-1-метилуреидо)циклогексил)-N-метилакриламид ( $\pm$ ) (изомер-1).

При перемешивании к суспензии 3-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-1-метил-1-(2-(метиламино)циклогексил)мочевины (промежуточное соединение 17аg) (0,060 г, 0,157 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли триэтиламин (65 мкл, 0,470 ммоль) и акрилоилхлорид (14 мкл, 0,172 ммоль) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреться до КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ, объединенные слои ДХМ промывали водой и раствором соли, высушивали над  $Na_2SO_4$  и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт (смесь изомеров согласно ТСХ) очищали при помощи препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол=99/1), получая отдельные изомеры 48а и 48b.



Пример 48b: транс-N-((1S,2S)-2-(3-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-1-метилуреидо)циклогексил)-N-метилакриламид (±) (изомер-2).



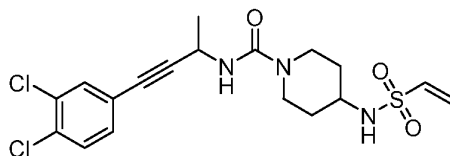
Пример 48a: выход: 0,010 г, 14,70%; ВЭЖХ: 97,47%; хиральная ВЭЖХ: 4,36 пик 1, 7,74 пик 2; ЖХМС:  $m/z=436,4$   $[M+H]^+$ ;

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,47 (д,  $J=1,92$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J=8,31$  Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,45 (дд,  $J=10,44$ , 16,82 Гц, 1H), 6,20 (дд,  $J=2,12$ , 16,91 Гц, 1H), 5,59-5,46 (м, 1H), 4,86 (п,  $J=7,12$  Гц, 1H), 4,67-4,42 (м, 2H), 2,88 (д,  $J=10,39$  Гц, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,79 (д,  $J=9,66$  Гц, 4H), 1,59-1,35 (м, 7H).

Пример 48b: выход: 0,008 г, 11,76%; ВЭЖХ 96,80%; хиральная ВЭЖХ: 5,90 пик 1, 8,57 пик 2; ЖХМС:  $m/z=436,4$   $[M+H]^+$ ;

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,49 (д,  $J=1,95$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=8,34$  Гц, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,54 (дд,  $J=10,38$ , 16,80 Гц, 1H), 6,25 (дд,  $J=2,11$ , 16,79 Гц, 1H), 5,66 (д,  $J=10,40$  Гц, 1H), 4,96-4,78 (м, 1H), 4,70-4,31 (м, 2H), 2,88 (д,  $J=17,49$  Гц, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,79 (д,  $J=8,71$  Гц, 4H), 1,58-1,24 (м, 7H).

Пример 49: N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-(винилсульфонамидо)-пиперидин-1-карбоксамид (±).

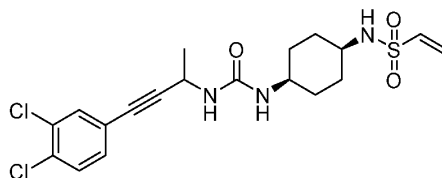


При перемешивании к раствору промежуточного соединения 17k (0,1 г, 0,269 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли хлорэтилсульфонилхлорид (0,03 мл, 0,292 ммоль) и триэтиламин (0,111 мл, 0,807 ммоль) при 10°C. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Дихлорметановый слой высушивали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (0,020 г, 17%).

Метод: колонка: Xbridge-C-18 (19×150) мм; вода:ацетонитрил; расход 15 мл/мин. ВЭЖХ: 98,27% , ЖХМС:  $m/z=429,9$   $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  7,75-7,49 (м, 2H), 7,47-7,29 (м, 2H), 6,93 (д,  $J=8,18$  Гц, 1H), 6,76 (дд,  $J=0,86$ , 9,94, 16,52 Гц, 1H), 6,11-5,86 (м, 2H), 4,75 (п,  $J=7,13$  Гц, 1H), 3,94-3,72 (м, 2H), 3,17 (тдд,  $J=4,73$ , 7,05, 8,84, 10,58 Гц, 2H), 2,78 (ддт,  $J=5,89$ , 11,88, 15,23 Гц, 2H), 1,74 (д,  $J=12,57$  Гц, 2H), 1,34-1,22 (м, 3H).

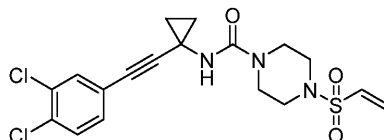
Пример 50: N-((1s,4s)-4-(3-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)уреидо)циклогексил)-этенсульфонамид (±).



Целевое соединение синтезировали из промежуточного соединения 17у, как описано в примере 49. Выход: 27%, ЖХМС:  $m/z=444,2$   $[M+H]^+$ ; ВЭЖХ=98,84%.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  7,71-7,58 (м, 2H), 7,38 (дд,  $J=1,99$ , 8,35 Гц, 1H), 7,27 (д,  $J=5,96$  Гц, 1H), 6,70 (дд,  $J=9,91$ , 16,52 Гц, 1H), 6,26 (д,  $J=8,25$  Гц, 1H), 6,07-5,90 (м, 2H), 5,85 (д,  $J=7,40$  Гц, 1H), 4,74-4,57 (м, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,18-2,99 (м, 1H), 1,50 (с, 8H), 1,34 (д,  $J=6,90$  Гц, 3H).

Пример 51: N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)-4-(винилсульфонил)пиперазин-1-карбоксамид



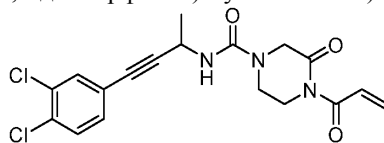
Целевое соединение синтезировали из промежуточного соединения 17о, как описано в примере 49.



Выход: 43,8%, ЖХМС:  $m/z=427,8$   $[M-H]^+$ ; ВЭЖХ=98,75%.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,47 (дд,  $J=2,0$ , 1,0 Гц, 1H), 7,33 (дд,  $J=8,3$ , 1,0 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 6,41 (ддд,  $J=16,6$ , 9,6, 1,0 Гц, 1H), 6,27 (дд,  $J=16,6$ , 1,0 Гц, 1H), 6,08 (дд,  $J=9,7$ , 1,0 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 3,48 (т,  $J=5,1$  Гц, 4H), 3,16 (т,  $J=5,1$  Гц, 4H), 1,38-1,31 (м, 2H), 1,19-1,12 (м, 2H).

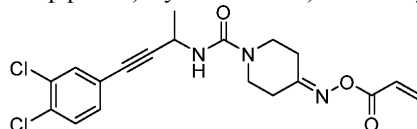
Пример 52: 4-акрилоил-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксамид ( $\pm$ ).



При перемешивании к раствору промежуточного соединения 15f (0,1 г, 0,29 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли LiCl (0,016 г, 0,382 ммоль),  $(Et)_3N$  (0,05 мл, 0,382 ммоль), а затем акриловый ангидрид (0,05 г, 0,382 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, выливали в воду и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали при помощи препаративной ТСХ, подвижная фаза - 2% метанола в дихлорметане. 0,02 г (17%), ВЭЖХ: 93,98%; ЖХМС:  $m/z=m/z=444,2$   $[M+H]^+$ ;

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,50 (д,  $J=1,92$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J=8,32$  Гц, 1H), 7,23 (дд,  $J=1,97$ , 8,28 Гц, 1H), 7,19 - 7,10 (м, 1H), 6,46 (дд,  $J=1,68$ , 16,92 Гц, 1H), 5,85 (дд,  $J=1,68$ , 10,41 Гц, 1H), 5,07 - 4,82 (м, 1H), 4,63 (д,  $J=7,94$  Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,01 (ддд,  $J=1,98$ , 4,41, 5,29 Гц, 2H), 3,77-3,48 (м, 2H), 1,51 (д,  $J=6,89$  Гц, 3H).

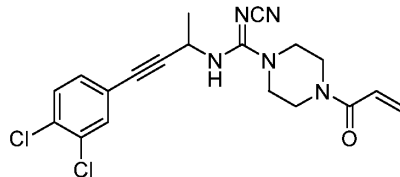
Пример 53: N-(2-(3-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-1-метилуреидо)этил)акриламид.



При перемешивании к суспензии N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-(гидроксимино)-пиперидин-1-карбоксамид (промежуточное соединение 15s) (0,090 г, 0,254 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли триэтиламин (70 мкл, 0,508 ммоль) и акрилоилхлорид (20 мкл, 0,191 ммоль) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреться до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали ДХМ, объединенные слои ДХМ промывали раствором соли, водой, высушивали над  $Na_2SO_4$  и упаривали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали при помощи (двукратной) препаративной ТСХ (дихлорметан/метанол=95/05), получая целевое соединение (0,010 г, 9,70%). ВЭЖХ: 90,18%; ЖХМС:  $m/z=408,1$   $[M+H]^+$ ;

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,50 (д,  $J=1,87$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J=8,34$  Гц, 1H), 7,22 (дд,  $J=1,93$ , 8,26 Гц, 1H), 6,54 (дд,  $J=1,24$ , 17,32 Гц, 1H), 6,20 (дд,  $J=10,57$ , 17,31 Гц, 1H), 5,95 (дд,  $J=1,24$ , 10,56 Гц, 1H), 4,95 (п,  $J=7,00$  Гц, 1H), 4,69 (д,  $J=7,87$  Гц, 1H), 3,59 (ддт,  $J=6,11$ , 13,01, 19,09 Гц, 4H), 2,85 - 2,59 (м, 4H), 1,50 (д,  $J=6,84$  Гц, 3H).

Пример 54: (Е)-4-акрилоил-N'-циано-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-карбоксимид ( $\pm$ ).



К раствору промежуточного соединения 13 (0,3 г, 0,83 ммоль) и 1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (промежуточное соединение 6a) (0,275 г, 1,08 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли триэтиламин (0,346 мл, 2,49 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 16 ч при 90°C. После окончания реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), отфильтровывали полученное твердое вещество и очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (дихлорметан/метанол=95/5), получая целевое соединение (0,05 г, 14,7%). ЖХМС:  $m/z$  404,0  $[M]^+$ ;

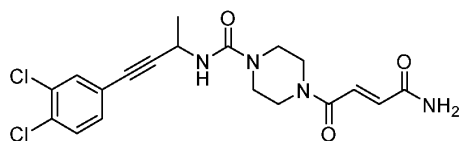
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,45 (д,  $J=1,89$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=8,30$  Гц, 1H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 6,48 (дд,  $J=10,42$ , 16,77 Гц, 1H), 6,30 (дд,  $J=1,80$ , 16,72 Гц, 1H), 5,73 (дд,  $J=1,84$ , 10,44 Гц, 1H), 4,95 - 4,80 (м, 2H), 3,88 - 3,40 (м, 8H), 1,56-1,54 (м, 3H).

Следующие примеры получали по существу согласно способу, описанному в примере 54, с соответствующими изменениями в реагентах и условиях реакции.

| Пример | Структура | Выход и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55     |           | <b>Выход:</b> 55%; <b>ВЭЖХ:</b> 97,61%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 406,2[M]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMCOd_6$ ) $\delta$ 8,36 – 8,17 (м, 1H), 7,72 – 7,50 (м, 2H), 7,34 (ддд, $J = 1,95, 4,86, 8,25$ Гц, 1H), 6,59 (м, 1H), 6,41 – 5,92 (м, 2H), 5,53 (дт, $J = 2,36, 10,10$ Гц, 1H), 4,89 – 4,62 (м, 1H), 4,24 – 3,92 (м, 2H), 3,17 – 2,92 (м, 2H), 2,65 (д, $J = 8,58$ Гц, 1H), 2,12 – 1,83 (м, 1H), 1,54 (с, 2H), 1,41 – 1,19 (м, 4H).                                                                                    |
| 56     |           | <b>Выход:</b> 30%; <b>ВЭЖХ:</b> 95,17%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 442,3[M]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMCOd_6$ ) $\delta$ 7,71 – 7,52 (м, 2H), 7,46 – 7,28 (м, 1H), 6,77 – 6,47 (м, 2H), 6,16 – 5,87 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,10 (д, $J = 6,23$ Гц, 1H), 3,59 – 3,11 (м, 5H), 2,49 (дт, $J = 2,01, 3,56$ Гц, 2H), 2,00 – 1,93 (м, 1H), 1,54 – 1,46 (м, 2H), 1,36 (дд, $J = 8,88, 15,19$ Гц, 3H).                                                                                                                              |
| 57     |           | <b>Выход:</b> 42,4%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,70%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 452,2 [M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMCOd_6$ ) $\delta$ 7,66 (д, $J = 1,91$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 8,24$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 15,39$ Гц, 1H), 7,40 – 7,34 (м, 1H), 7,07 (д, $J = 7,91$ Гц, 1H), 6,56 (дд, $J = 0,80, 15,43$ Гц, 1H), 4,78 (кв, $J = 7,30$ Гц, 1H), 4,27 – 4,08 (м, 2H), 3,52 (дт, $J = 5,21, 10,45$ Гц, 4H), 3,33 (д, $J = 0,75$ Гц, 4H), 1,39 (д, $J = 6,96$ Гц, 3H), 1,24 (тд, $J = 0,81, 7,14$ Гц, 3H).                           |
| 58     |           | <b>Выход:</b> 15,8%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,9%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 434,2[M]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,52 (д, $J = 1,90$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 8,30$ Гц, 1H), 7,29 – 7,23 (м, 1H), 6,51 – 6,35 (м, 2H), 5,92 – 5,77 (м, 1H), 5,71 (дд, $J = 3,20, 9,27$ Гц, 1H), 5,22 (дд, $J = 13,80, 20,35$ Гц, 2H), 5,04 – 4,87 (м, 1H), 4,83 – 4,60 (м, 2H), 4,18 – 3,97 (м, 2H), 3,91 (д, $J = 4,31$ Гц, 2H), 2,92 (т, $J = 12,83$ Гц, 2H), 1,84 – 1,69 (м, 2H), 1,69 – 1,56 (м, 2H), 1,51 (д, $J = 6,86$ Гц, 3H). |

|    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 59 |  | <b>Выход:</b> 55%; <b>ВЭЖХ:</b> 99,06%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 420,3[M]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMCOd_6$ ) $\delta$ 7,67 (д, $J = 1,94$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 8,35$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J = 1,97$ , 8,31 Гц, 1H), 6,97 (с, 3H), 4,87 – 4,68 (м, 1H), 4,16 – 3,86 (м, 3H), 2,82 – 2,61 (м, 2H), 2,08 – 1,83 (м, 2H), 1,56 (д, $J = 12,78$ Гц, 2H), 1,39 (д, $J = 6,98$ Гц, 3H).                                                                       |
| 60 |  | <b>Выход:</b> 54,54%; <b>ВЭЖХ:</b> 97,99%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 448,35 [M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,57 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 1,76$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J = 8,32$ Гц, 1H), 7,30 – 7,20 (м, 1H), 4,94 (д, $J = 7,05$ Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 3,66 (дд, $J = 3,73$ , 6,73 Гц, 4H), 3,47 (дд, $J = 3,88$ , 6,55 Гц, 4H), 3,36 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), (диметил в другом изомере), 2,66 – 2,60 (м, 6H), 1,50 (д, $J = 6,87$ Гц, 3H). |
| 61 |  | <b>Выход:</b> 34,01%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,34%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 393,27 [M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 6,95 (с, 1H), 6,83-6,81 (м, 1H), 6,68 – 6,66 (м, 1H), 4,41-4,37 (м, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,16 – 3,13 (м, 2H), 3,03 – 2,96 (м, 6H), 2,88 – 2,85 (м, 2H), 9,66 (д, $J = 17,61$ Гц, 3H).                                                                                                                                    |
| 62 |  | <b>Выход:</b> 32,05%; <b>ВЭЖХ:</b> 99,24%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 391,30[M]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,70–7,55 (м, 1H), 7,47 (д, $J = 1,90$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 8,28$ Гц, 1H), 7,27 – 7,16 (м, 1H), 7,20 – 7,00 (м, 2H), 4,98 – 4,88 (м, 1H), 4,72 (д, $J = 7,86$ Гц, 1H), 4,12 (д, $J = 11,72$ Гц, 3H), 2,99 – 2,86 (м, 2H), 2,10 (д, $J = 12,44$ Гц, 2H), 1,94 – 1,80 (м, 2H), 1,48 (д, $J = 6,86$ Гц, 3H).                    |
| 63 |  | <b>Выход:</b> 26,78%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,26%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 405,2 [M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,84 – 7,73 (м, 2H), 7,71 – 7,64 (м, 1H), 6,55 (дд, $J = 10,47$ , 16,81 Гц, 1H), 6,34 (дд, $J = 1,80$ , 16,84 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J = 1,76$ , 10,55 Гц, 1H), 4,99 (п, $J = 7,13$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J = 7,86$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J = 48,36$ , 85,73 Гц, 8H), 1,52 (д, $J = 20,12$ Гц, 3H).                                  |
| 64 |  | <b>Выход:</b> 50,74%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,69%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 330,2 [M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,44 – 7,35 (м, 2H), 7,04 – 6,94 (м, 2H), 6,56 (дд, $J = 10,43$ , 16,76 Гц, 1H), 6,33 (дд, $J = 1,94$ , 16,79 Гц, 1H), 5,75 (дд, $J = 1,93$ , 10,42 Гц, 1H), 4,95 (п, $J = 6,94$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J = 7,80$ Гц, 1H), 3,73 – 3,40 (м, 8H), 1,49 (д, $J = 20,12$ Гц, 3H).                                                    |

Пример 65: (E)-4-(4-амино-4-оксобут-2-еноил)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид ( $\pm$ ).



Стадия 1: синтез (E)-4-(4-((4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)карбамоил)пиперазин-1-ил)-4-оксобут-2-еновой кислоты ( $\pm$ ).

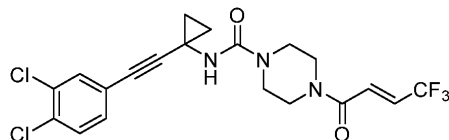
При перемешивании к раствору примера 57 (0,200 г, 0,440 ммоль) в смеси ТГФ:MeOH:H<sub>2</sub>O(1:1:8) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (0,093 г, 2,220 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (25 мл) и промывали диэтиловым эфиром (2×50 мл). Отделяли водный слой, доводили величину pH до слабокислой при помощи разб. HCl и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; концентрировали при пониженном давлении, получая кремовое твердое веществ (0,08 г, 42,6%). ЖХМС: m/z 456,2 [M+H+38]<sup>+</sup>.

Стадия 2: синтез (E)-4-(4-амино-4-оксобут-2-еноил)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид ( $\pm$ ).

Целевое соединение синтезировали согласно процедуре, описанной в примере 42 из промежуточного соединения со стадии-1 и хлорида аммония с использованием EDC·HCl и HOBT в присутствии Et<sub>3</sub>N в ДМФА. Выход: 18,7%; ВЭЖХ: 98,4%; ЖХМС: m/z=423,0 [M]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,66 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,25 (д, J=15,06 Гц, 1H), 6,78 (д, J=15,09 Гц, 1H), 4,77 (п, J=7,17 Гц, 1H), 3,61-3,44 (м, 4H), 3,33-3,17 (м, 4H), 3.18 (с, 1H), 1,24 (д, J=17,61 Гц, 3H),

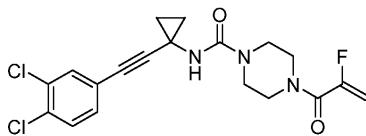
Пример 66: (E)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)-4-(4,4,4-трифторбут-2-еноил)пиперазин-1-карбоксамид.



При перемешивании к раствору промежуточного соединения 17о (0,100 г, 0,267 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли DIPEA (0,103 г, 0,80 ммоль), (E)-4,4,4-трифторбут-2-еновую кислоту (0,056 г, 0,400 ммоль) и HATU (0,152 г, 0,400 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 2 ч при КТ. После окончания реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Слой EtOAc высушивали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (ДХМ/MeOH=96/4), получая целевое соединение (0,040 г, 32,7%). ЖХМС: m/z=459,8 [M]<sup>+</sup>; ВЭЖХ: 99,3%;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,47 (д, J=1,89 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 6,95 (дкв, J=2,11, 15,38 Гц, 1H), 6,82-6,70 (м, 1H), 5,13 (с, 1H), 3,80-3,28 (м, 8H), 1,47-1,04 (м, 4H).

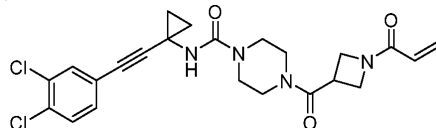
Пример 67: N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)-4-(2-фторакилоил)пиперазин-1-карбоксамид.



При перемешивании к суспензии N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)пиперазин-1-карбоксамид гидрохлорида (промежуточное соединение 17о) (0,2 г, 0,534 ммоль) и 2-фторуксусной кислоты (0,096 г, 1,067 ммоль) в ДМФА (4,0 мл) добавляли HATU (0,304 г, 0,800 ммоль) и DIPEA (0,28 мл, 1,601 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при КТ. После окончания реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные слои EtOAc промывали раствором соли и водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали при пониженном давлении (0,220 г неочищенный). Выход: 0,050 г (22,72%). ВЭЖХ: 98,93%; ЖХМС: m/z=410,0 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,47 (д, J=1,92 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,40 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=1,93, 8,28 Гц, 1H), 5,38-5,12 (м, 2H), 3,65-3,42 (м, 8H), 1,39-1,30 (м, 2H), 1,24-1,11 (м, 2H).

Пример 68: 4-(1-акрилоилазетидин-3-карбонил)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)пиперазин-1-карбоксамид.



Стадия 1: синтез трет-бутил-3-(4-((1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)-

карбамоил)пиперазин-1-карбонил)-азетидин-1-карбоксилата.

Промежуточное соединение 17o взаимодействовало с 1-(трет-бутоксикарбонил)-азетидин-3-карбоновой кислотой, триэтиламино, HOBT, EDCI при 0°C, как описано в методике синтеза в примере 25, получая целевое соединение (0,455 г, неочищенное); ЖХМС:  $m/z=421.2$   $[M+H-100]^+$ .

Стадия 2: синтез 4-(азетидин-3-карбонил)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорида.

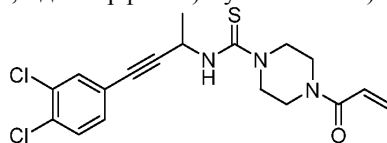
При перемешивании к раствору трет-бутил-3-(4-((1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)карбамоил)пиперазин-1-карбонил)-азетидин-1-карбоксилата (0,45 г, 0,86 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли по каплям при КТ диоксан.HCl (10 мл), и перемешивали в течение 2 ч при КТ. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая (0,390 г, неочищенный); ЖХМС:  $m/z=421$   $[M-36]^+$ .

Стадия 3: синтез 4-(1-акрилоилазетидин-3-карбонил)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)пиперазин-1-карбоксамида.

При перемешивании к раствору 4-(азетидин-3-карбонил)-N-(1-((3,4-дихлорфенил)этинил)циклопропил)пиперазин-1-карбоксамида гидрохлорида (стадия 2) (0,25 г, 0,54 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор  $NaHCO_3$  (10 мл) и акрилоилхлорид (45 мкл, 0,54 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Слой ДХМ отделяли, промывали раствором соли, высушивали над безводным  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, получая целевое соединение (0,080 г, 30,8%); ЖХМС:  $m/z=475,3$   $[M]^+$ , ВЭЖХ: 99%,

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,47 (д,  $J=1,87$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=8,30$  Гц, 1H), 7,20 (дд,  $J=1,90, 8,30$  Гц, 1H), 6,34 (дд,  $J=1,82, 16,98$  Гц, 1H), 6,18 (дд,  $J=10,25, 16,99$  Гц, 1H), 5,69 (дд,  $J=1,84, 10,29$  Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,31 (кв,  $J=9,20, 9,84$  Гц, 2H), 4,14 (дд,  $J=6,31, 9,88$  Гц, 1H), 3,48 (кв,  $J=6,95$  Гц, 4H), 3,33 (п,  $J=5,28$  Гц, 4H), 1,42-1,31 (м, 2H), 1,31-1,12 (м, 4H).

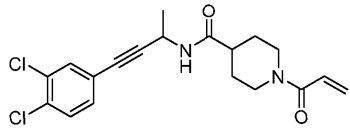
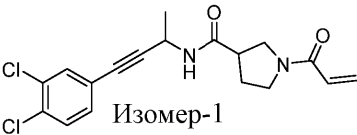
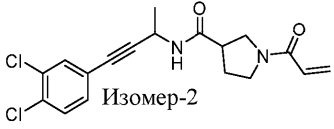
Пример 69: 4-акрилоил-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карботиоамид ( $\pm$ ).

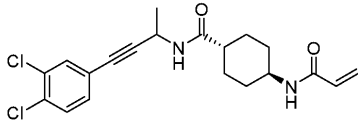
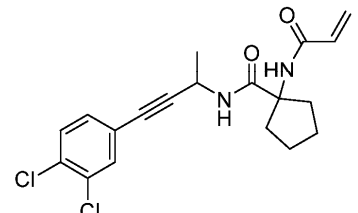


К раствору тиофосгена (0,290 г, 2,52 ммоль) в ТГФ медленно добавляли при перемешивании смесь Промежуточного соединения-11 (соль HCl) (0,500 г, 2,016 ммоль) и триэтиламина (0,610 г, 6,04 ммоль) в ТГФ при 0°C. После перемешивания при КТ в течение 15 минут добавляли смесь Промежуточного соединения 12 (0,765 г, 4,34 ммоль) и триэтиламина (0,610 г, 6,04 ммоль) в ТГФ и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при КТ. После окончания реакции реакционную разбавляли этилацетатом, слой этилацетата высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ТСХ с использованием 70% этилацетата в гексане, получая целевое соединение в виде липкого твердого вещества (Выход: 0,1 г, 12,5%); ВЭЖХ: 91,1%; ЖХМС:  $m/z=396,2$   $[M]^+$ ;

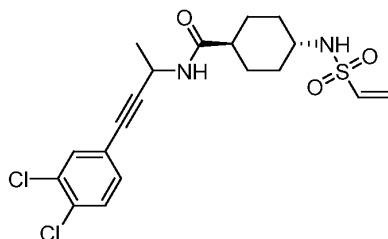
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,42 - 7,37 (м, 2H), 7,14 (дд,  $J=2,14, 8,41$  Гц, 1H), 6,57 (дд,  $J=10,50, 16,77$  Гц, 1H), 6,42-6,27 (м, 2H), 5,75 (дд,  $J=1,83, 10,58$  Гц, 1H), 5,08 (тт,  $J=3,72, 7,60$  Гц, 1H), 3,96-3,50 (м, 8H), 1,45 (д,  $J=6,75$  Гц, 3H).

Следующие примеры получали по существу согласно методике, описанной для примера 1 с соответствующими изменениями в реактивах и условиях реакции.

| Пример | Структура                                                                                           | Выход и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70     |                    | <p><b>Выход:</b> 57%; <b>ВЭЖХ:</b> 99,03%;<br/> <b>ЖХМС:</b> <math>m/z = 379,2</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math>ЯМР (400 МГц, <math>DMCOd_6</math>): <math>\delta</math> 8,40 (д, <math>J = 7,80</math> Гц, 1H), 7,70 – 7,54 (м, 2H), 7,35 (д, <math>J = 8,27</math> Гц, 1H), 6,76 (дд, <math>J = 10,45, 16,70</math> Гц, 1H), 6,12 – 5,97 (м, 1H), 5,68 – 5,56 (м, 1H), 4,79 (п, <math>J = 7,24</math> Гц, 1H), 4,35 (д, <math>J = 12,83</math> Гц, 1H), 4,02 (д, <math>J = 13,40</math> Гц, 1H), 3,01 (т, <math>J = 12,89</math> Гц, 1H), 2,61 (д, <math>J = 14,82</math> Гц, 1H), 2,37 (тд, <math>J = 4,82, 9,91, 11,52</math> Гц, 1H), 1,69 (д, <math>J = 12,62</math> Гц, 2H), 1,39 9(уш с, 1H), 1,32 д, <math>J = 7,00</math> Гц, 3H).</p> |
| 71     |  <p>Изомер-1</p>  | <p><b>Выход:</b> 15%; <b>ВЭЖХ:</b> 92,13%;<br/> <b>ЖХМС:</b> <math>m/z = 364,9</math> <math>[M]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, <math>DMCOd_6</math>): <math>\delta</math> 8,65 – 8,53 (м, 1H), 7,66 (д, <math>J = 1,95</math> Гц, 1H), 7,61 (д, <math>J = 8,35</math> Гц, 1H), 7,36 (дд, <math>J = 1,97, 8,34</math> Гц, 1H), 6,53 (ддд, <math>J = 2,17, 10,29, 16,78</math> Гц, 1H), 6,08 (ддд, <math>J = 1,28, 2,36, 16,68</math> Гц, 1H), 5,62 (ддд, <math>J = 1,38, 2,49, 10,33</math> Гц, 1H), 4,81 (п, <math>J = 7,13</math> Гц, 1H), 3,77 – 3,37 (м, 3H), 2,94 (дп, <math>J = 7,52, 39,79</math> Гц, 2H), 2,13 – 1,80 (м, 2H), 1,35 (д, <math>J = 6,94</math> Гц, 3H).</p>                                                                  |
| 72     |  <p>Изомер-2</p> | <p><b>Выход:</b> 28%; <b>ВЭЖХ:</b> 98,58%;<br/> <b>ЖХМС:</b> <math>m/z = 365,0</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math>ЯМР (400 МГц, <math>DMCOd_6</math>): <math>\delta</math> 8,65 – 8,53 (м, 1H), 7,66 (д, <math>J = 1,95</math> Гц, 1H), 7,61 (д, <math>J = 8,35</math> Гц, 1H), 7,36 (дд, <math>J = 1,97, 8,34</math> Гц, 1H), 6,53 (ддд, <math>J = 2,17, 10,29, 16,78</math> Гц, 1H), 6,08 (ддд, <math>J = 1,28, 2,36, 16,68</math> Гц, 1H), 5,62 (ддд, <math>J = 1,38, 2,49, 10,33</math> Гц, 1H), 4,81 (п, <math>J = 7,13</math> Гц, 1H), 3,77 – 3,37 (м, 3H),</p>                                                                                                                                                                              |

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                    | 2,94 (дп, $J = 7,52, 39,79$ Гц, 2H), 2,13 – 1,80 (м, 2H), 1,35 (д, $J = 6,94$ Гц, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 73 |   | <b>Выход:</b> 33%; <b>ВЭЖХ:</b> 94,8%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 393,2$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $DMCOd_6$ ) $\delta$ 8,31 (д, $J = 7,94$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 7,87$ Гц, 1H), 7,80 – 7,54 (м, 2H), 7,38 (дд, $J = 1,98, 8,28$ Гц, 1H), 6,17 (дд, $J = 9,95, 17,10$ Гц, 1H), 6,05 (дд, $J = 2,46, 17,07$ Гц, 1H), 5,55 (дд, $J = 2,49, 9,90$ Гц, 1H), 4,83 (кв, $J = 7,09$ Гц, 1H), 3,64 – 3,43 (м, 1H), 2,20 – 1,99 (м, 1H), 1,80 (дд, $J = 12,05, 38,80$ Гц, 4H), 1,38 (дд, $J = 10,05, 24,97$ Гц, 5H), 1,17 (п, $J = 11,09, 12,51$ Гц, 2H). |
| 74 |  | <b>Выход:</b> 29%; <b>ВЭЖХ:</b> 95,48%; <b>ЖХМС:</b> $m/z = 381,2$ $[M+2]^+$ ; $^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,49 (д, $J = 1,92$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J = 8,27$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J = 1,94, 8,33$ Гц, 1H), 6,32 (дд, $J = 1,32, 16,86$ Гц, 1H), 6,11 (дд, $J = 10,25, 16,87$ Гц, 1H), 5,74 – 5,69 (м, 2H), 5,05 – 4,84 (м, 1H), 2,38 – 2,31 (м, 2H), 2,04 (тд, $J = 6,27, 13,71$ Гц, 2H), 1,87 – 1,70 (м, 4H), 1,46 (д, $J = 6,90$ Гц, 3H).                                                                                            |

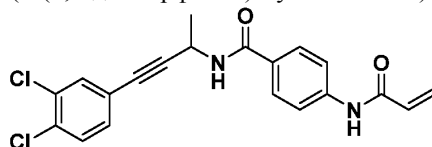
Пример 75: (1г,4г)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)-4-(винилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамид ( $\pm$ )



Целевое соединение получали согласно методике, описанной при синтезе Примера-1. Выход: 20%, ЖХМС:  $m/z = 431,1$   $[M+H]^+$ ; ВЭЖХ: 95,5%,

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,29 (д,  $J = 7,92$  Гц, 1H), 7,70 – 7,55 (м, 2H), 7,37 (дд,  $J = 1,95, 8,39$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J = 7,36$  Гц, 1H), 6,73 (дд,  $J = 9,96, 16,49$  Гц, 1H), 6,08–5,84 (м, 2H), 4,80 (т,  $J = 7,32$  Гц, 1H), 2,90 (дт,  $J = 4,00, 7,48$  Гц, 1H), 2,00 (м, 1H) 1,88 – 1,93 (м, 4H), 1,44 – 1,28 (м, 4H), 1,28–1,03 (м, 3H).

Пример 76: 4-акриламидо-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)бензамид ( $\pm$ ).



Стадия 1: синтез 4-акриламидо-N-(бут-3-ин-2-ил)бензамида ( $\pm$ ).

Бут-3-ин-2-илметансульфонат ( $\pm$ ) (1,0 г, 6,75 ммоль) перемешивали в водн.  $NH_3$  (10 мл) при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (25 мл). Слой ДХМ высушивали над  $Na_2SO_4$  и фильтровали. К полученному раствору добавляли раствор в ДХМ 4-акриламидобензойной кислоты (полученной согласно методике, описанной в US2008/300268 A1) (0,990 г, 5,19 ммоль, 1,0 экв), DIPEA (3,58 мл, 20,22 ммоль) и HATU (3,86 г, 10,12 ммоль, 1,5 экв) при КТ и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при КТ. Реакционную смесь промывали водой (20 мл), а затем раствором соли

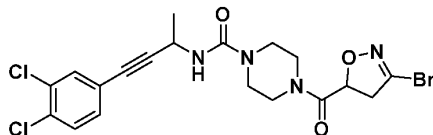
(20 мл). Слой ДХМ высушивали и концентрировали, получая неочищенное соединение. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (гексан/этилацетат=60/40), получая целевое соединение (0,650 г, 40%) ЖХМС:  $m/z=243,4$   $[M+H]^+$ .

Стадия 2: синтез 4-акриламида-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)бензамида ( $\pm$ ).

4-акриламида-N-(бут-3-ин-2-ил)бензамид ( $\pm$ ) (0,65 г, 2,68 ммоль) обрабатывали 1,2-дихлор-4-иодбензолом (0,487 г, 1,79 ммоль), как описано в процедуре синтеза Промежуточного соединения 8, получая целевое соединение (Выход: 0,12 г, 11,5%) ЖХМС:  $m/z=387,0$   $[M+H]^+$ . ВЭЖХ: 95,13%;

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,39 (с, 1H), 8,87 (д,  $J=7,89$  Гц, 1H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,77-7,69 (м, 3H), 7,64 (д,  $J=8,38$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J=1,99, 8,32$  Гц, 1H), 6,45 (дд,  $J=10,04, 16,96$  Гц, 1H), 6,29 (дд,  $J=2,04, 16,90$  Гц, 1H), 5,80 (дд,  $J=2,06, 10,05$  Гц, 1H), 5,11 (п,  $J=7,04$  Гц, 1H), 1,50 (д,  $J=6,97$  Гц, 3H).

Пример 77: 4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-карбонил)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид ( $\pm$ )



Стадия 1: трет-бутил-4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат.

При перемешивании к суспензии трет-бутил-4-акрилоилпиперазин-1-карбоксилата (0,200 г, 0,832 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7,0 мл) добавляли дибромид гидроксикарбонимида (0,253 г, 1,248 ммоль) и водн.  $\text{KHSO}_3$  (0,250 г, 2,496 ммоль, 1,2 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания при комнатной температуре в течение 14 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали раствором соли, высушивали над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке Combiflash® (гексан/этилацетат=99,9/0,1), получая целевое соединение (0,160 г, 53,15%) в виде жидкости. ЖХМС:  $m/z=448,35$   $[M+H]^+$ .

Стадия 2: (3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)(пиперазин-1-ил)-метанона трифторметилкарбонат ( $\pm$ ).

При перемешивании к суспензии трет-бутил-4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,552 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли ТФУК (0,20 мл, 2,612 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром, получая целевое соединение (0,199 г неочищенное). ЖХМС:  $m/z=262,11$   $[M]^+$ .

Стадия 3: 4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-карбонил)-N-(4-(3,4-дихлорфенил)-бут-3-ин-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид( $\pm$ )

Целевое соединение получали согласно способу, описанному в примере 54. Выход: 53,15%; ВЭЖХ: 99,7%; ЖХМС:  $m/z=448,35$   $[M+H]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52-7,46 (м, 1H), 7,34 (д,  $J=8,31$  Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 5,28 (дд,  $J=7,62, 11,27$  Гц, 1H), 5,00-4,84 (м, 1H), 4,61 (д,  $J=7,87$  Гц, 1H), 3,89-3,76 (м, 2H), 3,66-3,38 (м, 6H), 3,25 (дд,  $J=11,29, 17,52$  Гц, 2H), 1,46 (д,  $J=6,87$  Гц, 3H).

Пример 78: определение антипролиферативной активности в клетках NCI-H1792 при помощи теста ХТТ:

Клетки NCI-H1792 (ATCC CRL-5895) высевали в количестве 2000 клеток/лунку в планшеты на 96 лунок с прозрачным дном (Corning, Cat.No 3596) с использованием полной среды RPMI. Через 24 часа добавляли соединения согласно настоящему изобретению в виде 20 мМ исходных растворов в ДМСО (Sigma Cat no. D2650). Каждую концентрацию соединений испытывали в трех повторностях, причем конечная концентрация ДМСО в клетках не превышала 0,3 процента. Через 72 ч инкубирования в инкубаторе с  $\text{CO}_2$  в лунки добавляли ХТТ (Invitrogen, Cat.no X6493). ХТТ растворяли в бессывороточной среде в концентрации 1 мг/мл и регистрировали поглощение на спектрофотометре при длине волны 465 нм. Данные анализировали с использованием программного обеспечения graph pad prism. Положительный контроль (выживаемость 100%=клетки в полной среде с 0,3% ДМСО; отрицательный контроль/холостой (выживаемость 0%)=только среда, содержащая 0,3% ДМСО.

Соединения согласно настоящему изобретению испытывали в вышеуказанном тесте, и полученные результаты показаны в таблице ниже. Значения  $\text{IC}_{50}$  соединений указаны ниже, причем "А" относится к значению  $\text{IC}_{50}$  менее 10 мкМ, "В" относится к значению  $\text{IC}_{50}$  в диапазоне от 10,01 мкМ до 25 мкМ, и "С" относится к значению  $\text{IC}_{50}$  более 25 мкМ.



Значения IC<sub>50</sub> и % выживаемости для избранных соединений согласно настоящему изобретению

| Пример | линия клеток H1792        |                                       |
|--------|---------------------------|---------------------------------------|
|        | IC <sub>50</sub><br>(мкМ) | %<br>выживаемо<br>сти<br>(при 30 мкМ) |
| 1      | A                         | 40                                    |
| 1a     | A                         | 45                                    |
| 1b     | B                         | 37                                    |
| 2      | A                         | 22                                    |
| 2a     | C                         | 56                                    |
| 2b     | B                         | 57                                    |
| 3      | A                         | 3                                     |
| 4      | B                         | 15                                    |
| 5      | A                         | 57                                    |
| 6      | B                         | 19                                    |
| 7      | B                         | 33                                    |
| 8      | A                         | 35                                    |
| 9      | C                         | 47                                    |
| 10     | C                         | 89                                    |
| 11     | C                         | 91                                    |
| 12     | C                         | 83                                    |
| 13     | C                         | H/O                                   |
| 14     | C                         | H/O                                   |
| 15     | C                         | 90                                    |

| Пример | линия клеток H1792        |                                       |
|--------|---------------------------|---------------------------------------|
|        | IC <sub>50</sub><br>(мкМ) | %<br>выживаемо<br>сти<br>(при 30 мкМ) |
| 16     | B                         | 3                                     |
| 19     | A                         | H/O                                   |
| 33     | H/O                       | 54                                    |
| 47     | A                         | 26                                    |
| 49     | B                         | 35                                    |
| 50     | A                         | 17                                    |
| 54     | A                         | 22                                    |
| 55     | C                         | 100                                   |
| 56     | B                         | 39                                    |
| 57     | A                         | 17                                    |
| 58     | C                         | H/O                                   |
| 65     | C                         | 73                                    |
| 69     | B                         | 18                                    |
| 70     | A                         | 33                                    |
| 71     | B                         | 26                                    |
| 72     | B                         | 27                                    |
| 73     | C                         | 64                                    |
| 75     | A                         | 10                                    |
| 76     | A                         | 26                                    |

H/O=не определено.

Пример 79: определение антипролиферативной активности в клетках NCI-H2122 при помощи теста ХТТ.

Клетки NCI-H2122 ATCC CRL-5985) высевали в количестве 2000 клеток/лунку в планшеты на 96 лунок с прозрачным дном (Corning, Cat. No 3596) с использованием полной среды RPMI-1640. Через 24 часа добавляли соединения согласно настоящему изобретению в виде 10 мМ исходных растворов в ДМСО (Sigma Cat no. D2650). Каждую концентрацию соединений испытывали в трех повторностях, причем конечная концентрация ДМСО в клетках не превышала 0,3 процента. Полную среду RPMI-1640 заменяли в день 3 (72 часа) и в день 6 (144 часа) вместе с соединениями согласно настоящему изобретению. Через 8 дней (192 часа) инкубирования испытание прекращали при помощи 50 мкл реактива ХТТ (Invitrogen, Cat. no X6493). Реактив ХТТ получали путем растворения 1 мг/мл ХТТ в бессывороточной среде с добавлением 25 мкМ феназина метосульфата (sigma Cat. no P9625). Регистрировали поглощение на спектрофотометре на длине волны 465 нм. Данные анализировали с использованием программного обеспечения graph pad prism. Положительный контроль (выживаемость 100%)=клетки в полной среде с 0,3% ДМСО; отрицательный контроль/холостой (выживаемость 0%)=только среда, содержащая 0,3% ДМСО.

Соединения согласно настоящему изобретению испытывали в вышеуказанном тесте, и полученные результаты показаны в таблице ниже. Значения IC<sub>50</sub> соединений указаны ниже, причем "А" относится к значению IC<sub>50</sub> менее 10 мкМ, "В" относится к значению IC<sub>50</sub> в диапазоне от 10,01 мкМ до 25 мкМ, и "С" относится к значению IC<sub>50</sub> более 25 мкМ.

Значения  $IC_{50}$  и % выживаемости для избранных соединений согласно настоящему изобретению

| Пример | линия клеток H2122 |                             |
|--------|--------------------|-----------------------------|
|        | $IC_{50}$ (мкМ)    | % выживаемости (при 30 мкМ) |
| 1a     | H/O                | 26                          |
| 17     | B                  | 19                          |
| 18     | A                  | 1                           |
| 21     | B                  | 31                          |
| 26     | B                  | H/O                         |
| 27     | A                  | H/O                         |
| 28     | B                  | H/O                         |
| 29     | A                  | H/O                         |
| 30     | B                  | 19                          |
| 31     | B                  | 19                          |
| 32     | B                  | 15                          |
| 33     | C                  | H/O                         |
| 40     | B                  | H/O                         |
| 41     | B                  | H/O                         |
| 42     | A                  | 0                           |
| 42a    | A                  | H/O                         |
| 42b    | A                  | H/O                         |
| 43     | C                  | 78                          |
| 44     | C                  | 99                          |
| 48a    | C                  | H/O                         |

| Пример | линия клеток H2122 |                             |
|--------|--------------------|-----------------------------|
|        | $IC_{50}$ (мкМ)    | % выживаемости (при 30 мкМ) |
| 22     | C                  | 49                          |
| 23     | A                  | 21                          |
| 24     | A                  | H/O                         |
| 25     | B                  | 16                          |
| 48b    | B                  | H/O                         |
| 50     | H/O                | 1                           |
| 51     | H/O                | 0                           |
| 52     | B                  | 78                          |
| 53     | B                  | 99                          |
| 58     | H/O                | 72                          |
| 59     | A                  | 0                           |
| 60     | C                  | 90                          |
| 61     | C                  | 59                          |
| 62     | B                  | 33                          |
| 63     | A                  | 18                          |
| 64     | C                  | 56                          |
| 66     | A                  | H/O                         |
| 68     | C                  | H/O                         |
| 74     | C                  | 60                          |
| 77     | B                  | H/O                         |

H/O=не определено.

Пример 80: определение антипролиферативной активности в клетках OCI-Ly10.

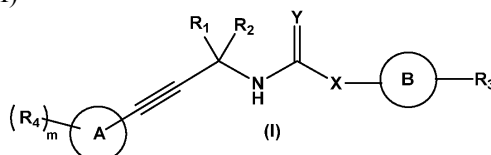
Клетки OCI-Ly10 (UHN Canada) высевали в количестве 7500 клеток/лунку в планшеты на 96 лунок с плоским дном (Corning, Cat.No CLS3904) с использованием полной среды Дульбекко, модифицированной по Искову (IMDM). Через 6 часов добавляли соединения согласно настоящему изобретению в виде 10 мМ исходных растворов в ДМСО (Sigma, Cat. No D2650). Каждую концентрацию соединений испытывали в трех повторностях, причем конечная концентрация ДМСО в клетках не превышала 0,1 процента. Через 72 ч инкубирования в инкубаторе с  $CO_2$  в ячейки добавляли CTG (Promega, Cat.No G7572) и считывали люминесценцию на устройстве для чтения планшетов. Процент ингибирования пролиферации рассчитывали при помощи программного обеспечения Microsoft Excel. Положительный контроль (выживаемость 100%)=клетки в полной среде с 0,1% ДМСО; отрицательный контроль/холостой (выживаемость 0%)=только среда, содержащая 0,1% ДМСО.

Процент ингибирования для избранных соединений согласно настоящему изобретению.

| Пример | %<br>ингибирования<br>(для 1 мкМ) | %<br>ингибирования<br>(для 10 мкМ) |
|--------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 3      | 12                                | 92                                 |
| 5      | 43                                | 77                                 |
| 23     | 48                                | 67                                 |
| 24     | 35                                | 68                                 |
| 25     | 3                                 | 72                                 |
| 29     | 42                                | 90                                 |
| 35     | 24                                | 67                                 |
| 36     | 39                                | 65                                 |
| 41     | 0                                 | 36                                 |
| 42     | 81                                | 62                                 |
| 45     | 0                                 | 44                                 |
| 50     | 32                                | 48                                 |
| 51     | 3                                 | 52                                 |
| 52     | 3                                 | 82                                 |
| 54     | 37                                | 56                                 |
| 59     | 25                                | 100                                |
| 63     | 49                                | 79                                 |
| 66     | 75                                | 73                                 |
| 71     | 9                                 | 62                                 |
| 72     | 4                                 | 55                                 |

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения; где

A представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

X представляет собой N-R<sub>y</sub> или отсутствует;

Y представляет собой O, S или NCN;

B представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил или 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S; причем арил, циклоалкил или гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галогена и оксогруппы;

R<sub>1</sub> представляет собой незамещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой водород или незамещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-5-членное циклоалкильное кольцо;

R<sub>3</sub> представляет собой -C(O)R<sub>a</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>, =NOR<sub>a</sub>, 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, или (3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; причем гетероарил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галогена, оксогруппы и -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>4</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, ацетилен, ацил, гидроксид, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил или -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; причем циклоалкил незамещен или замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sub>a</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил или 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S;

причем (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галогена, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, amino, амидо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино, амино(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, гидроксила, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арила, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси, гидроксид(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, карбоксильной группы, -C(O)OR<sub>11</sub>, -C(O)SR<sub>11</sub>, -SC(O)R<sub>11</sub>, оксогруппы (=O) и -C(O)R<sub>x</sub>;

R<sub>x</sub> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил, ацил или -C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкил;

R<sub>y</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

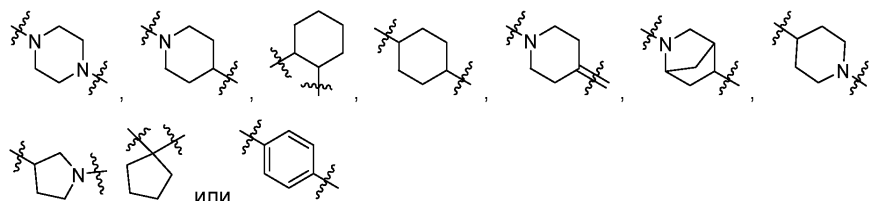
R<sub>b</sub> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкенил;

R<sub>11</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

"m" представляет собой 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что В представляет собой 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что В представляет собой

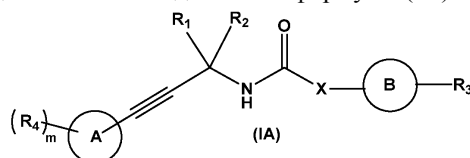


4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой незамещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; и R<sub>2</sub> представляет собой водород.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклопентильное кольцо.

6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что А представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил.

7. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IA)



или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

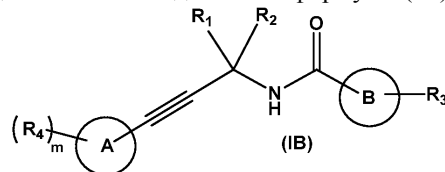
8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что В представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил.

9. Соединение по п.7, отличающееся тем, что В представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S.

10. Соединение по любому из пп.7-9, отличающееся тем, что А представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил.

11. Соединение по любому из пп.7-10, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub> или -NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>.

12. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IB)

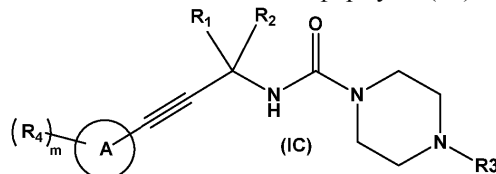


или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

13. Соединение по п.12, отличающееся тем, что В представляет собой 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, незамещенный или замещенный одной или более группами, выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галогена или оксогруппы.

14. Соединение по п.12, отличающееся тем, что В представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S.

15. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IC)



или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

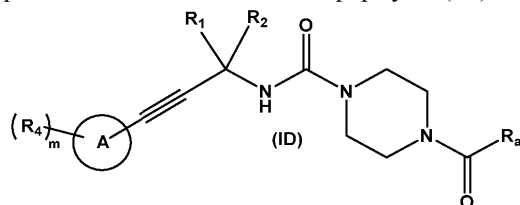
16. Соединение по п.15, отличающееся тем, что R<sub>1</sub> представляет собой незамещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; R<sub>2</sub> представляет собой водород или незамещенный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

17. Соединение по п.15, отличающееся тем, что  $R_1$  и  $R_2$  вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильное или циклопентильное кольцо.

18. Соединение по любому из пп.15-17, отличающееся тем, что  $R_3$  представляет собой 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, незамещенный или замещенный группой  $-C(O)R_x$ .

19. Соединение по любому из пп.15-18, отличающееся тем, что  $R_4$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил, галоген, галоген $(C_1-C_6)$ алкил или  $(C_3-C_{10})$ циклоалкил, причем циклоалкил незамещен или замещен  $(C_1-C_6)$ алкилом.

20. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (ID)

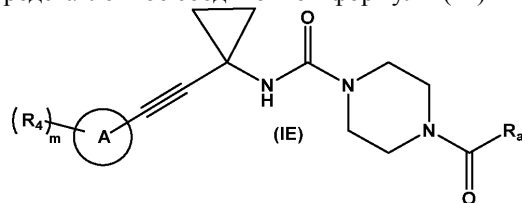


или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

21. Соединение по п.20, отличающееся тем, что  $R_a$  представляет собой  $(C_2-C_6)$ алкенил,  $(C_3-C_{10})$ циклоалкил или 3-15-членный гетероциклоалкил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N и S, причем алкенил, циклоалкил и гетероциклоалкил являются незамещенными или замещенными одной или более группами, выбранными из галогена,  $(C_6-C_{14})$ арила или галоген $(C_1-C_6)$ алкила.

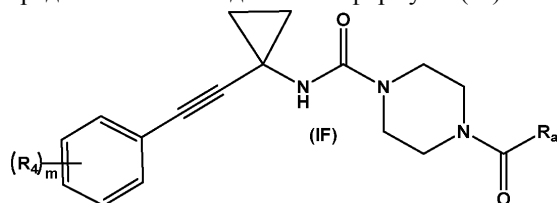
22. Соединение по п.21, отличающееся тем, что  $R_a$  представляет собой  $(C_2-C_6)$ алкенил, замещенный  $(C_1-C_6)$ алкилом или галоген $(C_1-C_6)$ алкилом.

23. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IE)



или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

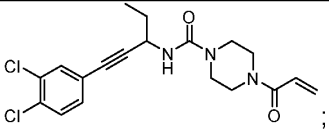
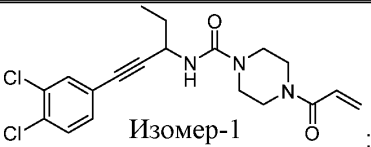
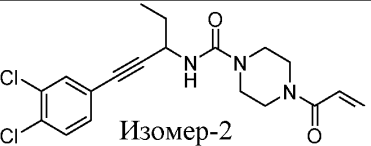
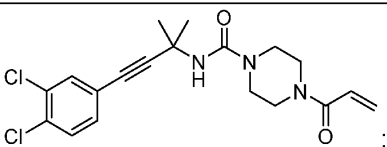
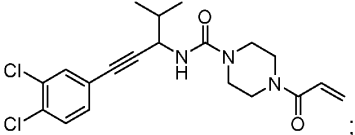
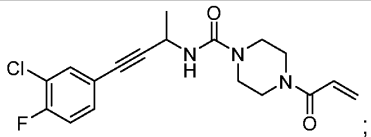
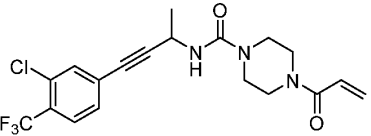
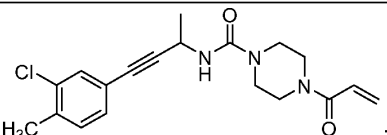
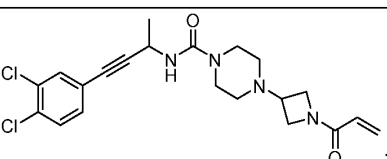
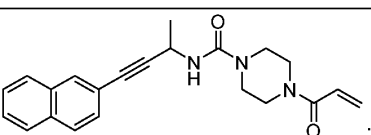
24. Соединение по п.1, представленное соединением формулы (IF)

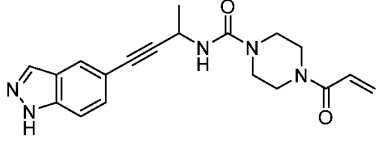
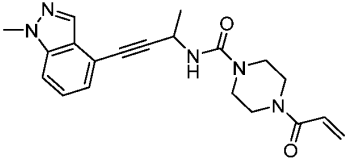
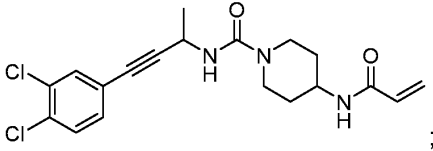
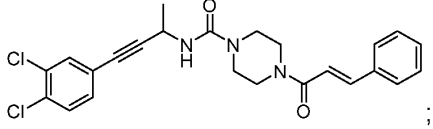
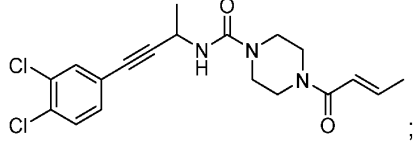
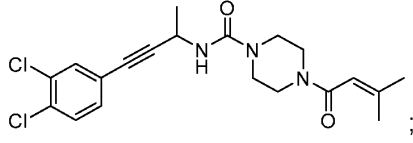
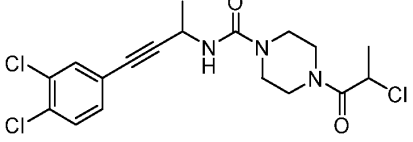
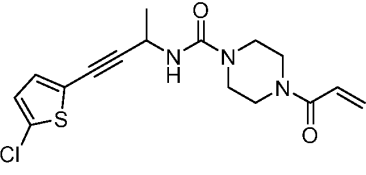
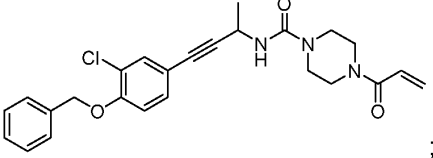


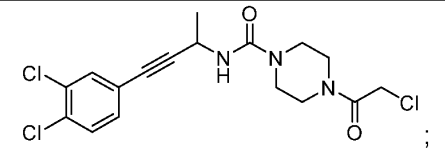
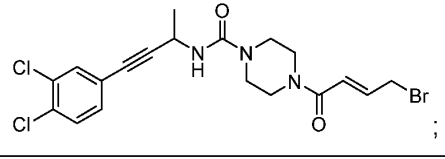
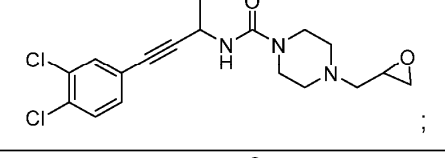
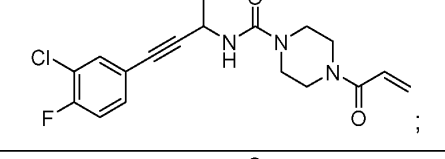
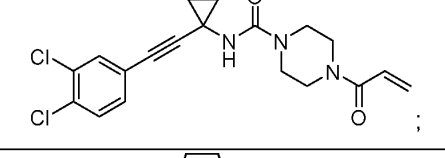
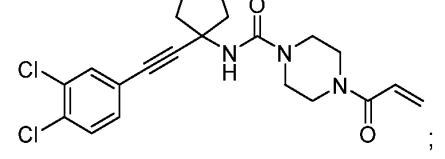
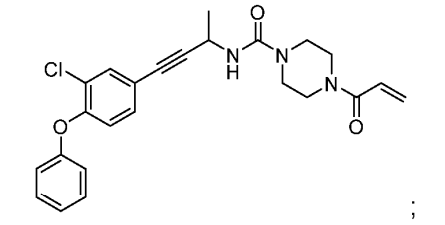
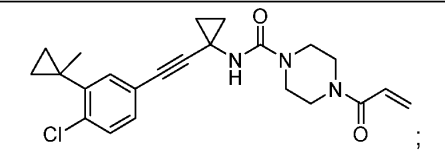
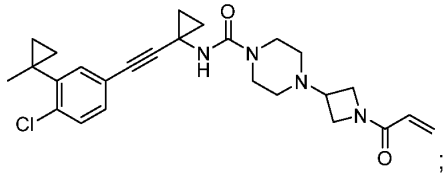
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

25. Соединение, выбранное из:

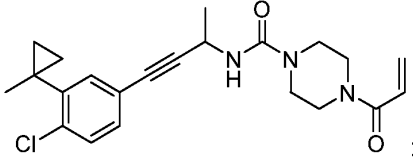
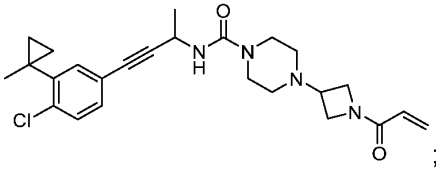
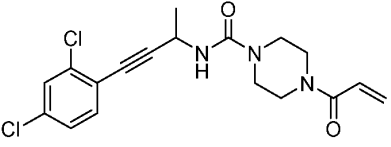
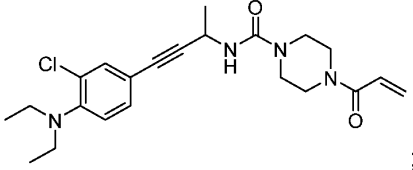
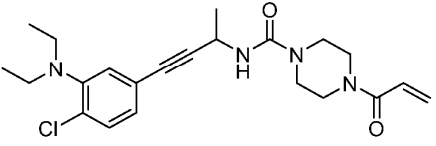
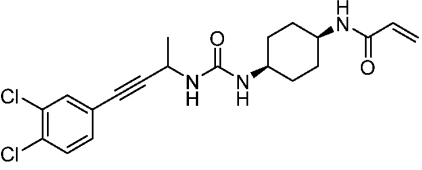
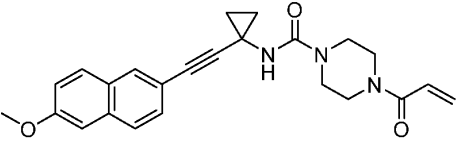
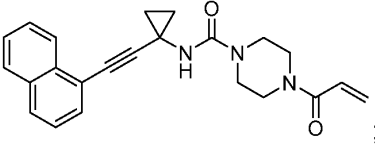
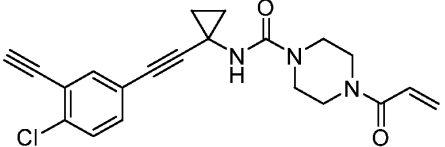
| Пример | Структура    |
|--------|--------------|
| 1      |              |
| 1a     | <br>Изомер-1 |
| 1b     | <br>Изомер-2 |

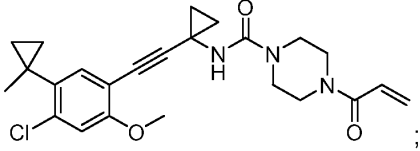
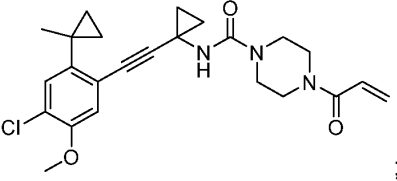
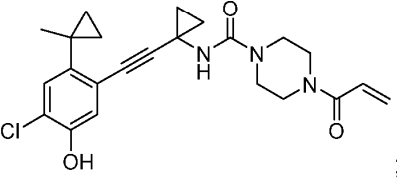
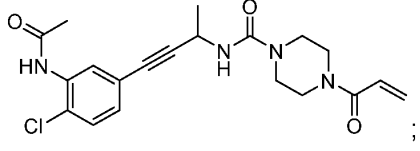
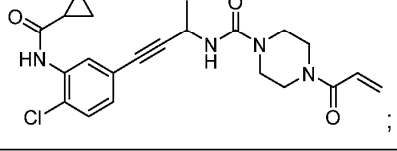
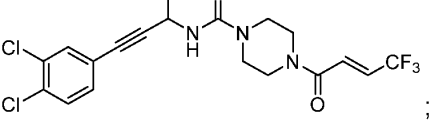
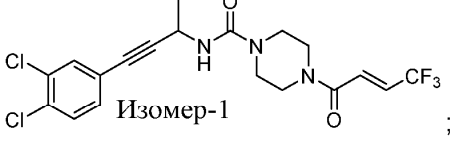
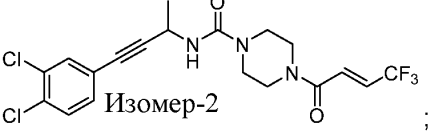
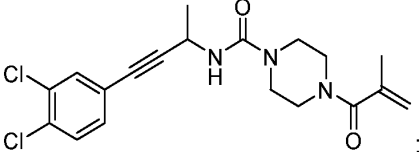
|    |                                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2  |              |
| 2a | <br>Изомер-1 |
| 2b | <br>Изомер-2 |
| 3  |              |
| 4  |              |
| 5  |             |
| 6  |            |
| 7  |            |
| 8  |            |
| 9  |            |

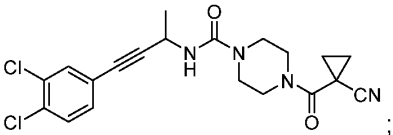
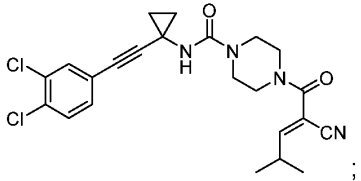
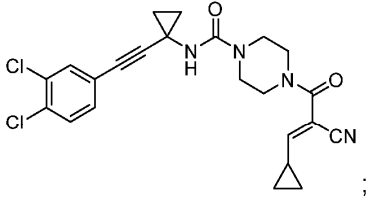
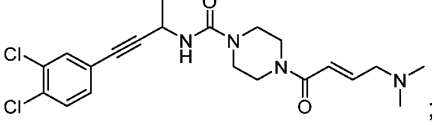
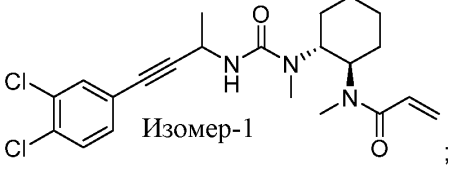
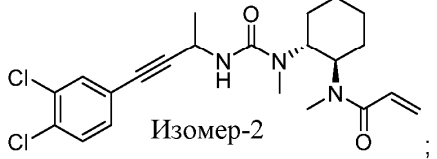
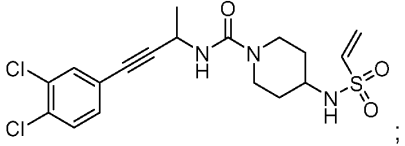
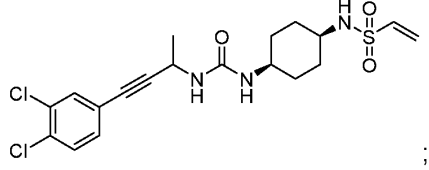
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |    |
| 11 |    |
| 12 |    |
| 13 |    |
| 14 |   |
| 15 |  |
| 16 |  |
| 17 |  |
| 18 |  |

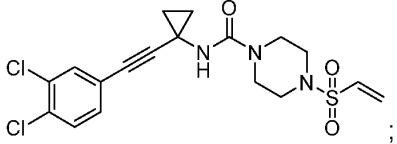
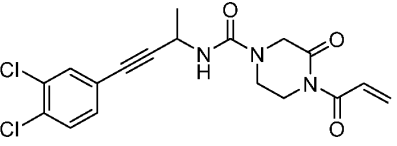
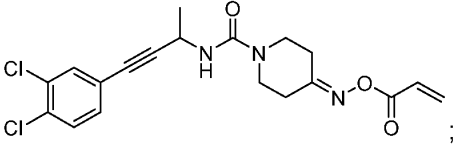
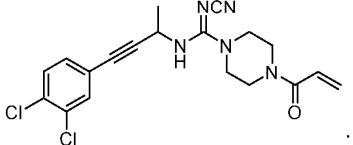
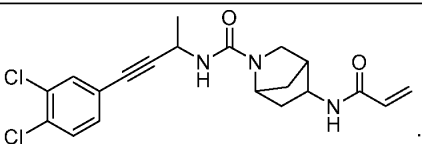
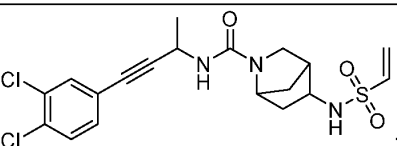
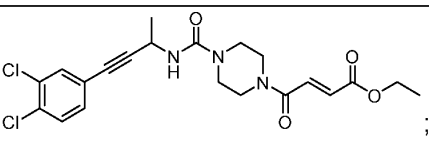
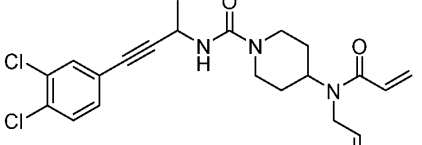
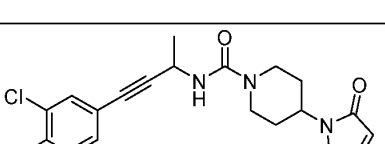
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 |    |
| 20 |    |
| 21 |    |
| 22 |    |
| 23 |   |
| 24 |  |
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |

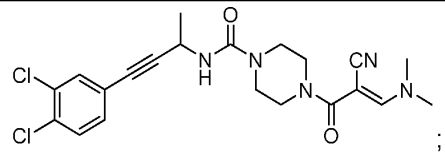
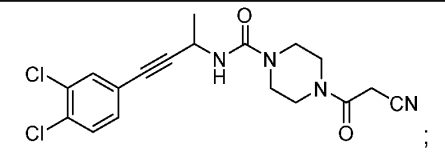
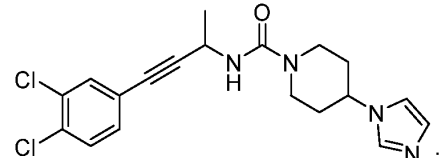
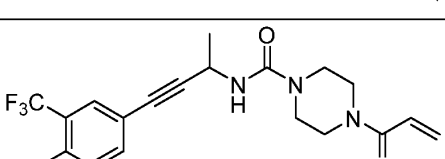
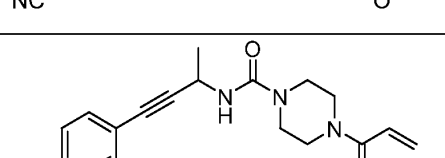
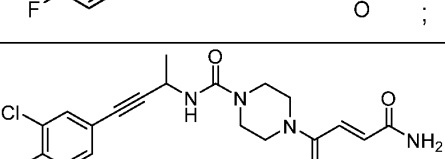
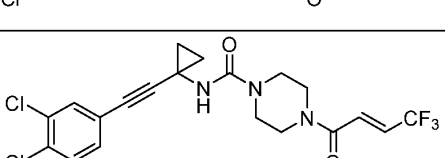
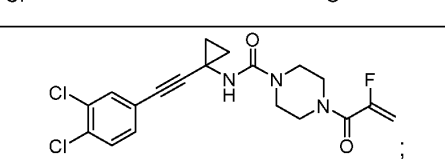
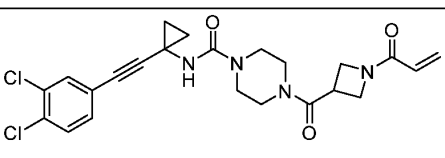


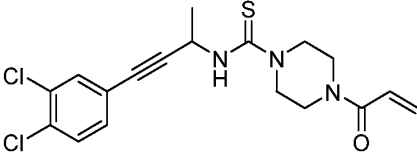
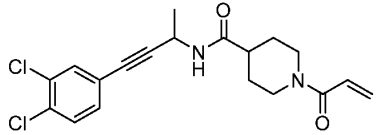
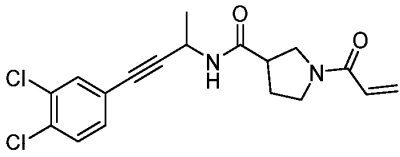
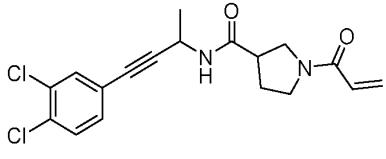
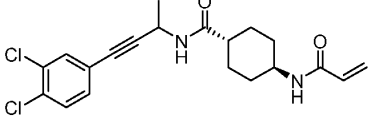
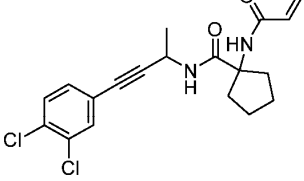
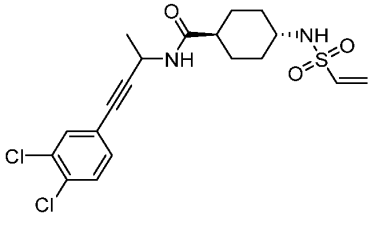
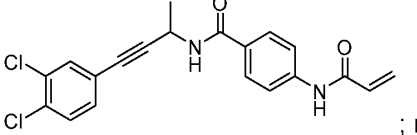
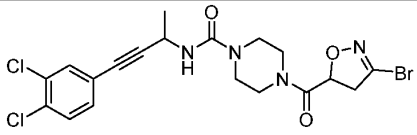
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 28 |    |
| 29 |    |
| 30 |    |
| 31 |    |
| 32 |   |
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |
| 36 |  |

|     |                                                                                        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 37  |  ;   |
| 38  |  ;   |
| 39  |  ;   |
| 40  |  ;   |
| 41  |  ;  |
| 42  |  ; |
| 42a |  ; |
| 42b |  ; |
| 43  |  ; |

|     |                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44  |                |
| 45  |                |
| 46  |                |
| 47  |                |
| 48a | <br>Изомер-1  |
| 48b | <br>Изомер-2 |
| 49  |              |
| 50  |              |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 51 |    |
| 52 |    |
| 53 |    |
| 54 |    |
| 55 |   |
| 56 |  |
| 57 |  |
| 58 |  |
| 59 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 60 |    |
| 61 |    |
| 62 |    |
| 63 |    |
| 64 |   |
| 65 |  |
| 66 |  |
| 67 |  |
| 68 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 69 |    |
| 70 |    |
| 71 |    |
| 72 |    |
| 73 |   |
| 74 |  |
| 75 |  |
| 76 |  |
| 77 |  |

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

26. Способ лечения рака или пролиферативного нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения согласно любому из пп.1-25.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что рак или пролиферативное нарушение выбрано из солидной опухоли, доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, желудка, влагалища, яичников, опухолей желудка, молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, легкого, шейки матки, яичка, кожи, костей или щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, множественной миеломы, рак желудочно-кишечного

тракта, опухоли головы и шеи, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии простаты, неоплазии, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом, ходжкинской и неходжкинской, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, гематологических злокачественных образований, выбранных из лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), DLBCL активированных В-клеток, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной эффузионной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, лимфоплазматической лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), лимфомы маргинальной зоны селезенки, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, плазматомы и множественной миеломы.

28. Способ по п.26, отличающийся тем, что рак или пролиферативное нарушение выбрано из лимфомы, лейкоза, рака молочной железы, рака легкого (немелкоклеточного рака легкого), рака толстой кишки, колоректального рака, рака головного мозга (глиома, медуллобластома и эпендимомы), семейного аденоматозного полипоза (FAP) и пищевода Барретта.

