

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392554 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.11.03

(22) Дата подачи заявки  
2022.03.11

(51) Int. Cl. C07D 207/06 (2006.01)  
C07D 211/08 (2006.01)  
C07D 231/12 (2006.01)  
C07D 243/14 (2006.01)  
C07D 295/00 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 407/04 (2006.01)  
C07D 407/14 (2006.01)  
C07D 409/12 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01)  
A61K 31/4965 (2006.01)

---

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

---

(31) 2103461.6; 2116106.2

(32) 2021.03.12; 2021.11.09

(33) GB

(86) PCT/GB2022/050644

(87) WO 2022/189810 2022.09.15

(71) Заявитель:  
ИНФЕКС ТЕРАПЬЮТИКС  
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:  
Киркхэм Джеймс, Купер Иан, Бант  
Адам, Блейдс Кевин, Опп Дэвид,  
Уилкинсон Эндрю, Шофилд Пол (GB)

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, которые можно использовать для лечения вирусных инфекций. Соединения представляют собой ингибиторы папаин-подобной протеазы (PLpro).

---

202392554 A1

202392554

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579030EA/030

### ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые можно использовать для лечения вирусных инфекций. Новые соединения по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы ферментов и, более конкретно, представляют собой ингибиторы папаин-подобной протеазы (PLpro).

[0002] Вирусные инфекции способны настолько быстро распространяться среди населения, что приводят к эпидемиям или пандемиям. Такие случаи и становятся все более частыми. Самым последним примером этого стала пандемия коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, которая привела к смерти или тяжелым заболеваниям миллионов людей во всем мире и существенно повлияла на мировую экономику.

[0003] Папаин-подобная протеаза (PLpro) представляет собой одну из двух цистеиновых протеаз, которые находятся внутри вирусного полипротеина и отвечают за процессинг полипротеина в его функциональные единицы. Эти функциональные единицы, в свою очередь, собираются в комплексы для осуществления синтеза вирусной РНК. Таким образом, PLpro необходима для репликации вируса (*Nature*, 2020, 587, 657-662).

[0004] PLpro консервативен во многих коронавирусах, включая SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2, при этом наблюдается высокая гомология между видами/штаммами (*ACS Infect. Dis.*, 2020, 6, 8, 2099-2109). Если PLPro можно селективно ингибировать, это может предотвратить репликацию вируса и использоваться для лечения вирусных инфекций, вызванных этими видами и штаммами.

[0005] В WO2010/022355A1 описаны соединения и композиции для лечения респираторных заболеваний и заболеваний, таких как SARS. Описанные там соединения демонстрируют ингибирование PLpro SARS-CoV-1.

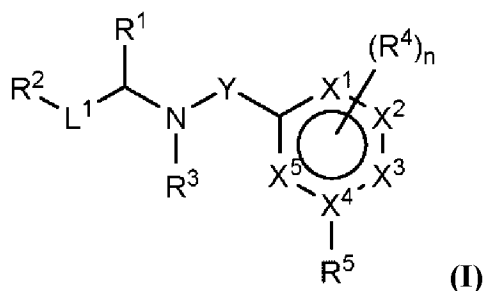
[0006] Недавние исследования показали, что сайты связывания PLpro для SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 являются высоко гомогенными (*ACS Infect. Dis.*, 2020, 6, 8, 2099-2109).

[0007] Shen *et al.* (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.13.431008v1>) описывает мощные нековалентные ингибиторы PLpro SARS-CoV-2, которые, как показано, блокируют репликацию вируса в культурах клеток обезьяны и человека.

[0008] Целью настоящего изобретения является создание новых соединений, которые проявляют противовирусную активность и, в частности, ингибируют активность PLpro.

### СУЩНОСТЬ ОПИСАНИЯ

[0009] В первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где

Y представляет собой -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR<sup>6</sup>)-;

-L<sup>1</sup>- отсутствует или представляет собой линкер, выбранный из C<sub>1</sub> алкилена, C<sub>2</sub>-алкенилена или C<sub>2</sub>-алкинилена;

X<sup>1</sup> отсутствует или выбран из углерода и азота;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> каждый независимо выбран из углерода, азота, кислорода и серы;

X<sup>4</sup> выбран из углерода и азота;

где если X<sup>1</sup> представляет собой углерод или азот, X<sup>4</sup> представляет собой углерод, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> каждый независимо выбран из углерода и азота и не более двух из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> может представлять собой азот,

где если X<sup>1</sup> отсутствует, не более двух из X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> может представлять собой азот и не более одного из X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> может представлять собой кислород или серу;

R<sup>1</sup> выбран из группы, содержащей: C<sub>1</sub> или C<sub>2</sub> алкил, C<sub>1</sub> или C<sub>2</sub> галогеналкил и C<sub>1</sub> или C<sub>2</sub> алкилен-R<sup>1a</sup>; где R<sup>1a</sup> выбран из OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и CONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> циклоалкила и указанный фенил, гетероарил или циклоалкил необязательно конденсирован с или замещен группой, выбранной из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> циклоалкила; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной R<sup>8</sup> группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной R<sup>9</sup> группой;

R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>11</sup> каждый независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>4</sup> независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен-R<sup>10</sup>, -OR<sup>10</sup>, циано, нитро, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил;

R<sup>5</sup> выбран из группы, содержащей: -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, фенил, 5- или 6-членный гетероарил; 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил и циклопропил; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной R<sup>8</sup> группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклопропил необязательно замещен по меньшей мере одной R<sup>9</sup> группой;

где если X<sup>4</sup> представляет собой азот, R<sup>5</sup> выбран так, что R<sup>5</sup> присоединен к X<sup>4</sup> через атом углерода;

$R^7$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил и  $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^8$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; где если  $R^8$  представляет собой гетероциклоалкил, фенил или гетероарил,  $R^8$  необязательно замещен, где это химически возможно, одной или несколькими  $R^{8c}$  группами;

$R^{8c}$  независимо выбран в каждом случае из: галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10a}$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $-NR^6R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ;

$R^9$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей:  $=O$ ,  $=S$ , галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ ; где  $R^{9a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2NR^6R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$ ,  $CONR^6R^6$ , 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила и циклопропила;

$R^{10}$  независимо выбран в каждом случае из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10a}$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил;

$R^{10a}$  независимо выбран в каждом случае из  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$ ,  $CONR^6R^6$ , фенила, 5- или 6-членного гетероарила и 5- или 6-членного гетероциклоалкила;

$R^{12}$  представляет собой 6-членный гетероциклоалкил; где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^{13}$  группой;

$R^{13}$  независимо в каждом случае выбран из:  $=O$ ,  $=S$ , галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^6$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^6$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{13a}$ ; где  $R^{13a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ;

$R^{14}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{14a}$ ; где  $R^{14a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ; и

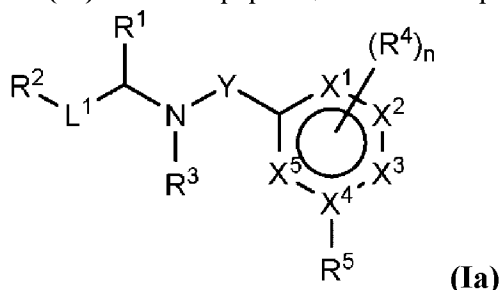
$n$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 или 4;

где любой вышеуказанный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил, гетероарил, алкилен, алкенилен, алкинилен,  $C(O)$ -алкил и  $S(O)_2$ -алкил необязательно замещен, где это химически возможно, 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из:  $=O$ ;  $=NR^a$ ,  $=NOR^a$ ,  $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^aR^b$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)(NR^a)R^a$ ,  $S(O)_2NR^aR^a$ ,  $CO_2R^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $CONR^aR^a$ ,  $OR^a$  и  $SR^a$ ;



где  $R^a$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_4$ -алкила; и  $R^b$  независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C(O)$ - $C_1$ - $C_4$ -алкила и  $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_4$ -алкила.

[0010] В варианте осуществления первого аспекта, предложено соединение формулы **(Ia)** или его фармацевтически приемлемая соль:



где

Y представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ;

$-L^1$ - отсутствует или представляет собой линкер, выбранный из  $C_1$  алкилена,  $C_2$ -алкенилена или  $C_2$ -алкинилена;

$X^1$  отсутствует или выбран из углерода и азота;

$X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  каждый независимо выбран из углерода, азота, кислорода и серы;

$X^4$  выбран из углерода и азота;

где если  $X^1$  представляет собой углерод или азот,  $X^4$  представляет собой углерод,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  каждый независимо выбран из углерода и азота и не более двух из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  может представлять собой азот ,

где если  $X^1$  отсутствует, не более двух из  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  может представлять собой азот и не более одного из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  может представлять собой кислород или серу;

$R^1$  выбран из группы, содержащей:  $C_1$  или  $C_2$  алкил,  $C_1$  или  $C_2$  галогеналкил и  $C_1$  или  $C_2$  алкилен- $R^{1a}$ ; где  $R^{1a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ;

$R^2$  выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или  $C_5$  или  $C_6$  циклоалкила и указанный фенил, гетероарил или циклоалкил необязательно конденсирован с или замещен группой, выбранной из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или  $C_5$  или  $C_6$  циклоалкила; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой;

$R^3$ ,  $R^6$  и  $R^{11}$  каждый независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: H и  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^4$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил;

$R^5$  выбран из группы, содержащей:  $-C(O)NR^6R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ , фенил, 5- или 6-членный гетероарил; 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил и циклопропил; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере

одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклопропил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой;

где если  $X^4$  представляет собой азот,  $R^5$  выбран так, что  $R^5$  присоединен к  $X^4$  через атом углерода;

$R^7$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил и  $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^8$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; где  $R^8$  необязательно замещен, где это химически возможно, одной или несколькими  $R^{8c}$  группами;

$R^{8c}$  независимо выбран в каждом случае из: галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $-NR^6R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ;

$R^9$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей:  $=O$ ,  $=S$ , галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ ; где  $R^{9a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2NR^6R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$ ,  $CONR^6R^6$ , 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил и циклопропил;

$R^{10}$  независимо выбран в каждом случае из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10a}$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; где  $R^{10a}$  независимо выбран в каждом случае из  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ;

$R^{12}$  представляет собой 6-членный гетероциклоалкил; где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^{13}$  группой;

$R^{13}$  независимо в каждом случае выбран из:  $=O$ ,  $=S$ , галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^6$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^6$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{13a}$ ; где  $R^{13a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ;

$R^{14}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{14a}$ ; где  $R^{14a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ; и

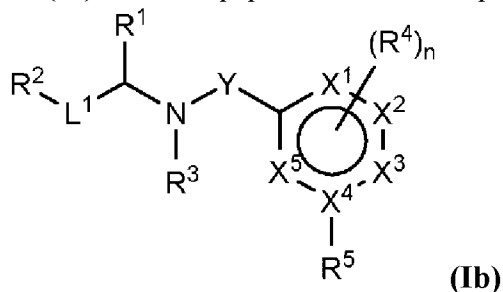
$n$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 или 4;

где любой вышеуказанный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил, гетероарил, алкилен, алкенилен, алкинилен,  $C(O)$ -алкил и  $S(O)_2$ -алкил необязательно замещен, где это химически возможно, 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из:  $=O$ ;  $=NR^a$ ,  $=NOR^a$ ,  $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^aR^b$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)(NR^a)R^a$ ,  $S(O)_2NR^aR^a$ ,  $CO_2R^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $CONR^aR^a$ ,  $OR^a$

и  $SR^a$ ;

где  $R^a$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_4$ -алкила; и  $R^b$  независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C(O)$ - $C_1$ - $C_4$ -алкила и  $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_4$ -алкила.

[0011] В варианте осуществления первого аспекта, предложено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль:



где

Y представляет собой  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-C(=NR^6)-$ ;

$-L^1-$  отсутствует или представляет собой линкер, выбранный из  $C_1$  алкилена,  $C_2$ -алкенилена или  $C_2$ -алкинилена;

$X^1$  отсутствует или выбран из углерода и азота;

$X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  каждый независимо выбран из углерода, азота, кислорода и серы;

$X^4$  выбран из углерода и азота;

где если  $X^1$  представляет собой углерод или азот,  $X^4$  представляет собой углерод,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  каждый независимо выбран из углерода и азота и не более двух из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  может представлять собой азот ,

где если  $X^1$  отсутствует, не более двух из  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  может представлять собой азот и не более одного из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  может представлять собой кислород или серу;

$R^1$  выбран из группы, содержащей:  $C_1$  или  $C_2$  алкил,  $C_1$  или  $C_2$  галогеналкил и  $C_1$  или  $C_2$  алкилен- $R^{1a}$ ; где  $R^{1a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ;

$R^2$  выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или  $C_5$  или  $C_6$  циклоалкила и указанный фенил, гетероарил или циклоалкил необязательно конденсирован с группой, выбранной из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или  $C_5$  или  $C_6$  циклоалкила; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой;

$R^3$ ,  $R^6$  и  $R^{11}$  каждый независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: H и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

$R^4$  и  $R^8$  каждый независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил;

$R^5$  выбран из группы, содержащей:  $-C(O)NR^6R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ , фенил, 6-членный гетероарил, 5-, 6- или 7- или 8-членный гетероциклоалкил и циклопропил; где любая

указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклопропил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой;

где если  $X^4$  представляет собой азот,  $R^5$  выбран так, что  $R^5$  присоединен к  $X^4$  через атом углерода;

$R^7$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил и  $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^9$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей:  $=O$ ,  $=S$ , галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^6$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-SR^6$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ ; где  $R^{9a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2NR^6R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$ ,  $CONR^6R^6$  и циклопропила;

$R^{10}$  независимо выбран в каждом случае из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10a}$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклоалкил; где  $R^{10a}$  независимо выбран в каждом случае из  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ;

$R^{12}$  представляет собой 6-членный гетероциклоалкил; где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^{13}$  группой;

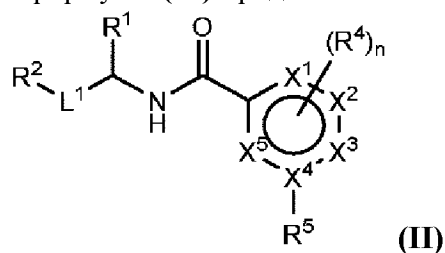
$R^{13}$  независимо в каждом случае выбран из:  $=O$ ,  $=S$ , галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^6$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^6$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{13a}$ ; где  $R^{13a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ;

$R^{14}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{14a}$ ; где  $R^{14a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ; и

n равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 или 4;

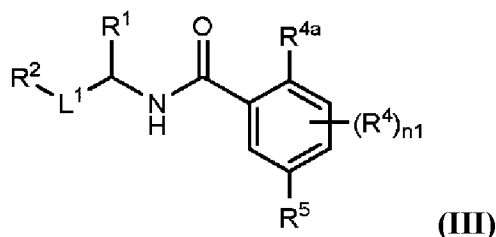
где любой вышеуказанный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил, гетероарил, алкилен, алкенилен, алкинилен,  $C(O)$ -алкил и  $S(O)_2$ -алкил необязательно замещен, где это химически возможно, 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из:  $=O$ ;  $=NR^a$ ,  $=NOR^a$ ,  $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^aR^b$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)(NR^a)R^a$ ,  $S(O)_2NR^aR^a$ ,  $CO_2R^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $CONR^aR^a$ ,  $OR^a$  и  $SR^a$ ; где  $R^a$  независимо выбран из H и  $C_1$ - $C_4$ -алкила; и  $R^b$  независимо выбран из H,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C(O)$ - $C_1$ - $C_4$ -алкила и  $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_4$ -алкила.

[0012] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (II):



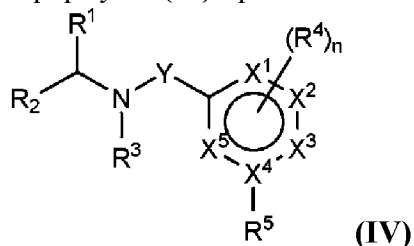
где  $L^1$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $n$  такие, как описаны выше для формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib).

[0013] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (III):



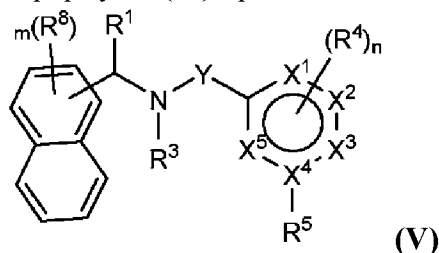
где  $L^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^5$  такие, как описаны выше для формулы (I) формулы (Ia) или формулы (Ib) и где  $R^{4a}$  независимо выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; и  $n1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3.

[0014] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (IV):



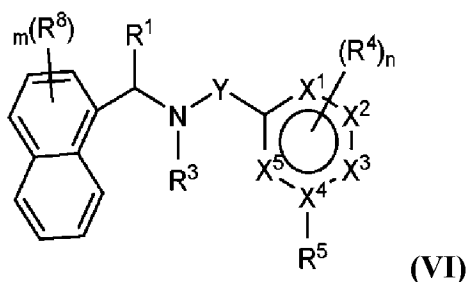
где  $Y$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $n$  такие, как описаны выше для формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib).

[0015] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (V):



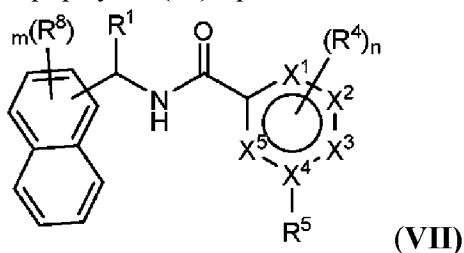
где  $Y$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  и  $n$  такие, как описаны выше для формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib); и где  $m$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7.

[0016] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (VI):



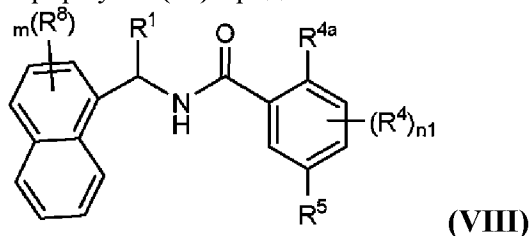
где Y, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> и n такие, как описаны выше для формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib); и где m равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7.

[0017] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (VII):



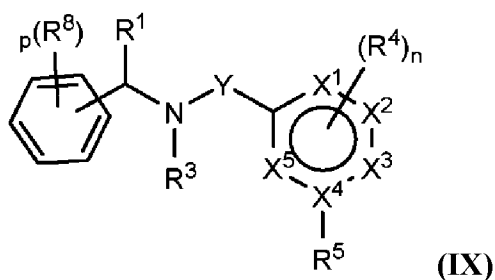
где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> и n такие, как описаны выше для формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) и где m равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7.

[0018] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (VIII):



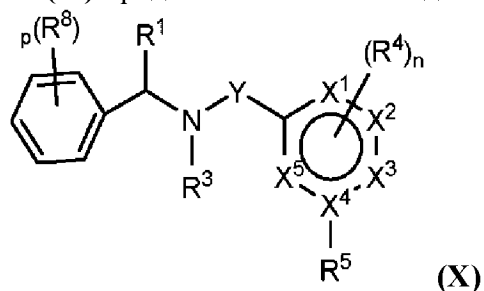
где R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>8</sup> такие, как описаны выше для формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib); и где R<sup>4a</sup> независимо выбран из группы, содержащей: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен-R<sup>10</sup>, -OR<sup>10</sup>, циано, нитро, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, фенил и 5- или 6-членного гетероарил; n<sub>1</sub> равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3; и m равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7.

[0019] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (IX):



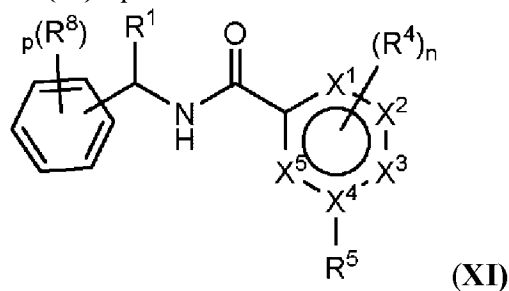
где Y, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> и n такие, как описаны выше для формулы **(I)** или формулы **(Ia)**; и где p равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0020] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **(I)** или формулы **(Ia)** представляет собой соединение формулы **(X)**:



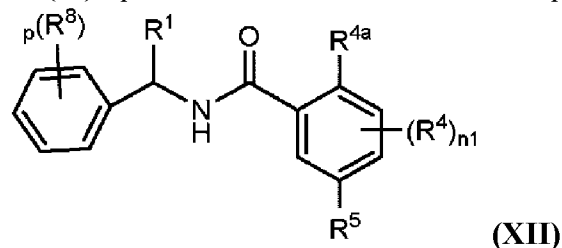
где Y, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> и n такие, как описаны выше для формулы **(I)** или формулы **(Ia)**; и где p равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0021] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **(I)** или формулы **(Ia)** представляет собой соединение формулы **(XI)**:



где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> и n такие, как описаны выше для формулы **(I)** или формулы **(Ia)** и где p равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

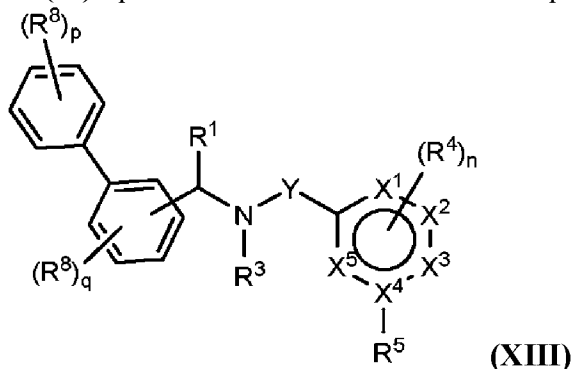
[0022] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **(I)** или формулы **(Ia)** представляет собой соединение формулы **(XII)**:



где R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>8</sup> такие, как описаны выше для формулы **(I)** или формулы **(Ia)**; и где R<sup>4a</sup> независимо выбран из группы, содержащей: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил,

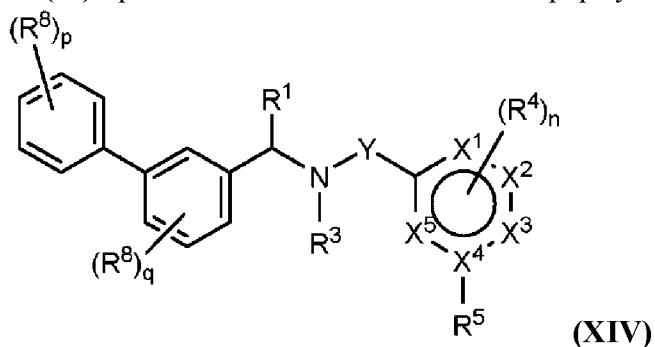
$C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; n1 равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3; и p равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0023] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (XIII):



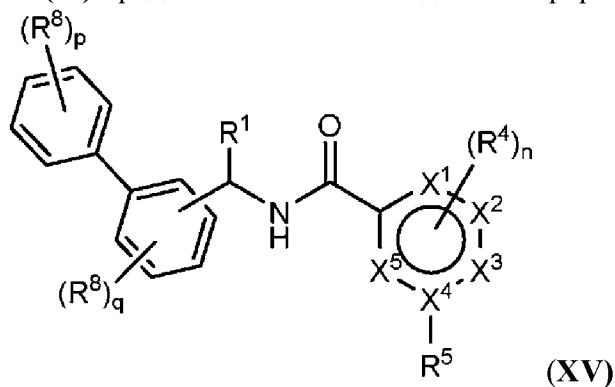
где Y,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  и n такие, как описаны выше для формулы (I) или формулы (Ia); где p равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и где q равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4.

[0024] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (XIV):



где Y,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  и n такие, как описаны выше для формулы (I) или формулы (Ia); где p равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и где q равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4.

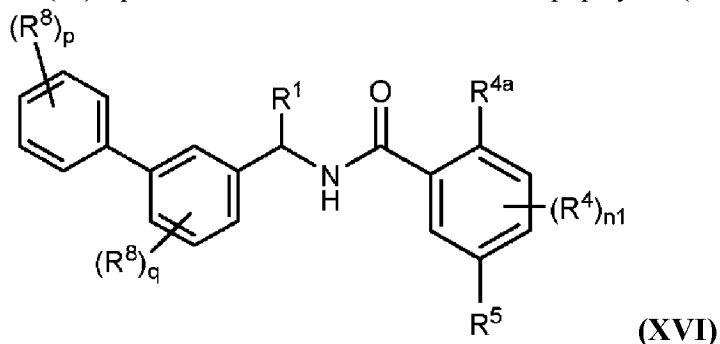
[0025] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (XV):





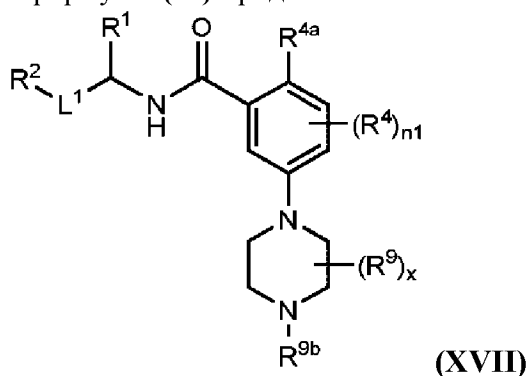
где  $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^1, R^4, R^5, R^8$  и  $n$  такие, как описаны выше для формулы **(I)** или формулы **(Ia)**; где  $p$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и где  $q$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4.

[0026] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (XVI):



где R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>8</sup> такие, как описаны выше для формулы (I) или формулы (Ia); и где R<sup>4a</sup> независимо выбран из группы, содержащей: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен-R<sup>10</sup>, -OR<sup>10</sup>, циано, нитро, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; n1 равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3; где p равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и где q равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4.

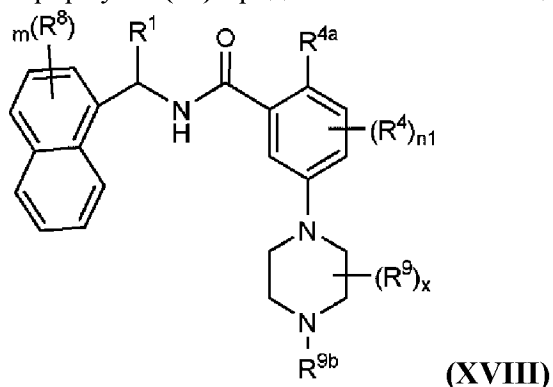
[0027] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib) представляет собой соединение формулы (XVII):



где  $L^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  и  $R^5$  такие, как описаны выше для формулы **(I)**, формулы **(Ia)** или формулы **(Ib)** и где  $R^{4a}$  независимо выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил;  $R^{9b}$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил;  $n1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3; и  $x$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

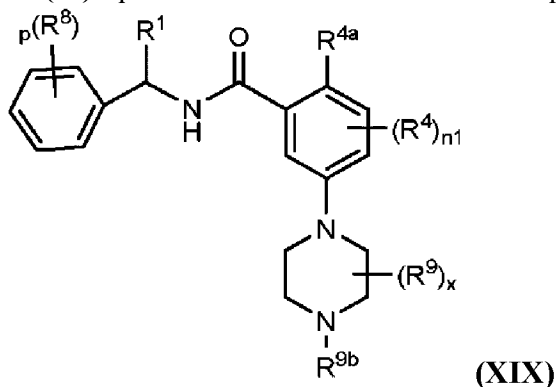
[0028] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I), формулы

**(Ia)** или формулы **(Ib)** представляет собой соединение формулы **(XVIII)**:



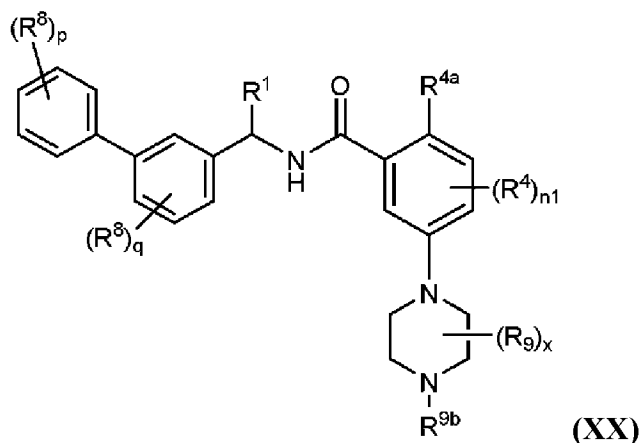
где  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^8$  такие, как описаны выше для формулы **(I)**, формулы **(Ia)** или формулы **(Ib)**; и где  $R^{4a}$  независимо выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил;  $R^{9b}$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей:  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил;  $n1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3; и  $m$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7; и  $x$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

[0029] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **(I)** или формулы **(Ia)** представляет собой соединение формулы **(XIX)**:



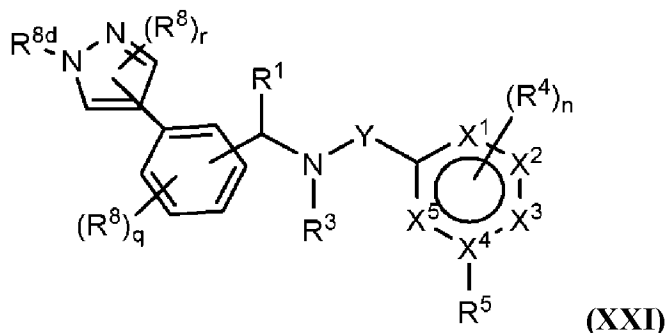
где  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^8$  такие, как описаны выше для формулы **(I)** или формулы **(Ia)**; и где  $R^{4a}$  независимо выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил;  $R^{9b}$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей:  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил;  $n1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3; и  $p$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5; и  $x$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

[0030] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (XX):



где  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^8$  такие, как описаны выше для формулы (I) или формулы (Ia); и где  $R^{4a}$  независимо выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил;  $R^{9b}$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей:  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил;  $n1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3;  $p$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;  $q$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3 или 4; и  $x$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

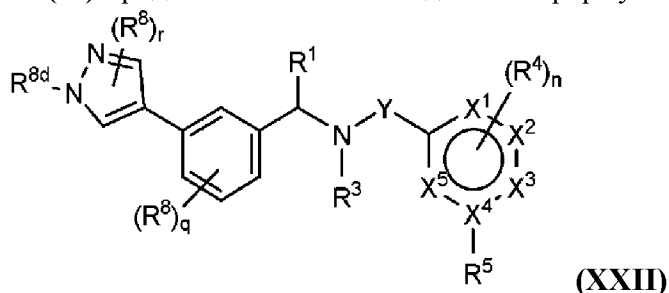
[0031] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (XXI):



где  $Y$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  и  $p$  такие, как описаны выше для формулы (I) или формулы (Ia); где  $R^{8d}$  независимо выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила; где  $q$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и где  $r$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1 и 2.

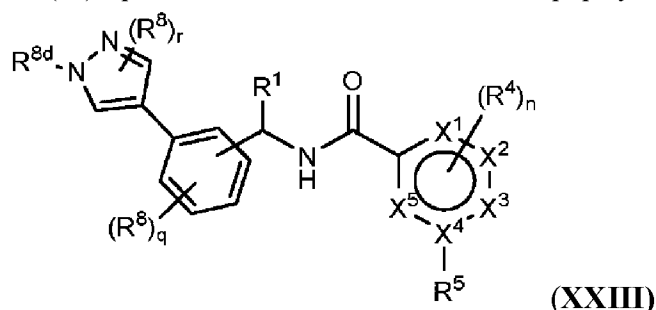
[0032] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) или

формулы **(Ia)** представляет собой соединение формулы **(XXII)**:



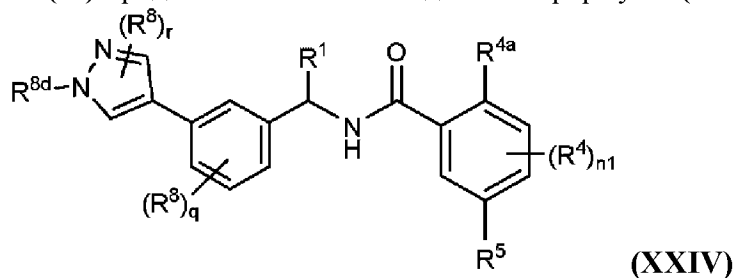
где Y, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> и n такие, как описаны выше для формулы **(I)** или формулы **(Ia)**; где R<sup>8d</sup> такой, как описан выше для формулы **(XXI)**; где q равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и где r равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1 и 2.

[0033] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **(I)** или формулы **(Ia)** представляет собой соединение формулы **(XXIII)**:



где X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> и n такие, как описаны выше для формулы **(I)** или формулы **(Ia)**; где R<sup>8d</sup> такой, как описан выше для формулы **(XXI)**; где q равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и где r равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1 и 2.

[0034] В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы **(I)** или формулы **(Ia)** представляет собой соединение формулы **(XXIV)**:



где R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>8</sup> такие, как описаны выше для формулы **(I)** или формулы **(Ia)**; где R<sup>8d</sup> такой, как описан выше для формулы **(XXI)**; и где R<sup>4a</sup> независимо выбран из группы, содержащей: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен-R<sup>10</sup>, -OR<sup>10</sup>, циано, нитро, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; n<sub>1</sub> равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3; где q равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и где r равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1 и 2.

[0035] Следующие варианты осуществления применяются к соединениям любой из формул (I), (Ia), (Ib) и (II)-(XXIV). Эти варианты осуществления являются независимыми и взаимозаменяемыми. Любой вариант осуществления можно комбинировать с любым другим вариантом осуществления, если это разрешено химически. Другими словами, любые признаки, описанные в следующих вариантах осуществления, могут (если это химически допустимо) комбинироваться с признаками, описанными в одном или нескольких других вариантах осуществления. В частности, если соединение приведено в качестве примера или проиллюстрировано в настоящем описании, любые два или несколько вариантов осуществления, перечисленных ниже, выраженных на любом уровне общности, которые охватывают это соединение, могут быть скомбинированы для получения дополнительного варианта осуществления, который составляет часть настоящего описания.

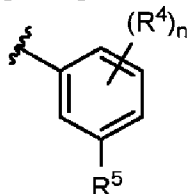
[0036] Y может представлять собой представляет собой  $-C(O)-$ . Y может представлять собой представляет собой  $-C(S)-$ . Y может представлять собой представляет собой  $-C(=NR^6)-$ .

[0037]  $-L^1-$  может отсутствовать, представлять собой,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  или  $-CHCH-$ .  $-L^1-$  может отсутствовать или представлять собой  $-CH_2-$ .  $-L^1-$  может представлять собой  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  или  $-CHCH-$ . Предпочтительно,  $-L^1-$  отсутствует.

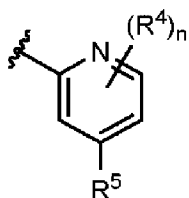
[0038] Y может представлять собой  $-C(O)-$  и  $-L^1-$  отсутствует.

[0039]  $X^1$  может быть выбран из углерода и азота. В этих вариантах осуществления,  $X^4$  представляет собой углерод,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  каждый независимо выбран из углерода и азота и не более двух из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  может представлять собой азот. Может быть, что каждый из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляет собой углерод. Может быть, что по меньшей мере один из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляет собой азот. Может быть, что по только один из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляет собой азот. Может быть, что  $X^1$  представляет собой углерод. Может быть, что по меньшей мере один из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляет собой азот. Может быть, что по только один из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляет собой азот. Может быть, что  $X^1$  представляет собой азот и каждый из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляет собой углерод. Может быть, что  $X^5$  представляет собой азот и каждый из  $X^1$ ,  $X^2$  и  $X^3$  представляет собой углерод. Может быть, что каждый из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  представляет собой углерод.

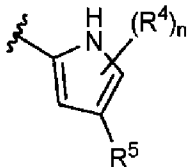
[0040] Кольцо, содержащее  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  может представлять собой:



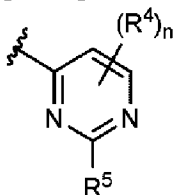
[0041] Кольцо, содержащее  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  может представлять собой:



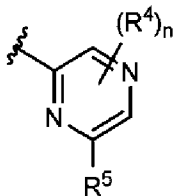
[0042] Кольцо, содержащее  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  может представлять собой:



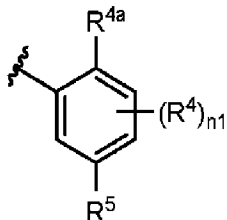
[0043] Кольцо, содержащее  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  может представлять собой:



[0044] Кольцо, содержащее  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  может представлять собой:



[0045] Кольцо, содержащее  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  может представлять собой:



, где  $R^{4a}$  независимо выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; и  $n1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3.

[0046] Может быть, что  $X^1$  отсутствует. В этих вариантах осуществления, не более двух из  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  может представлять собой азот и не более одного из  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  может представлять собой кислород или серу.

[0047]  $R^1$  может представлять собой  $C_1$  или  $C_2$  алкил, например, метил или этил.  $R^1$  может представлять собой  $C_1$  или  $C_2$  галогеналкил, например,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH(CF_3)CH_3$ .  $R^1$  может представлять собой  $C_1$  или  $C_2$  алкилен- $R^{1a}$ , где  $R^{1a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ , например,  $CH_2-R^{1a}$  или  $CH_2CH_2R^{1a}$ . Предпочтительно,  $R^1$  представляет собой метил.

[0048] Может быть, что  $-L^1$ - отсутствует и  $R^1$  представляет собой  $C_1$  или  $C_2$  алкил. Может быть, что  $L^1$  отсутствует и  $R^1$  представляет собой метил.

[0049]  $R^2$  может быть выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или  $C_5$  или  $C_6$  циклоалкила и указанный фенил, гетероарил или циклоалкил необязательно конденсирован с группой, выбранной из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или  $C_5$  или  $C_6$  циклоалкила; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.

[0050] Может быть, что  $R^2$  выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила; где указанный фенил или гетероарил необязательно конденсирован с группой, выбранной из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или  $C_5$  или  $C_6$  циклоалкила; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.

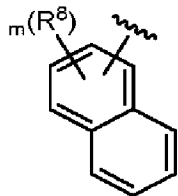
[0051] Может быть, что  $R^2$  выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила; где указанный фенил или гетероарил необязательно конденсирован с или замещен группой, выбранной из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или  $C_5$  или  $C_6$  циклоалкила; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.

[0052] Может быть, что  $R^2$  выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила; где указанный фенил или гетероарил необязательно конденсирован с или замещен группой, выбранной из фенила и 5- или 6-членного гетероарила; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой.

[0053] Может быть, что  $R^2$  выбран из группы, содержащей фенил, пиридил, нафтил, индолил, бензофурил, бензотиофенил и хинолинил. Может быть, что  $R^2$  представляет собой фенил или нафтил.  $R^2$  может представлять собой нафтил, например, нафт-2-ил.

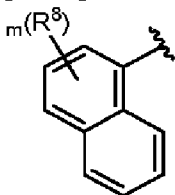
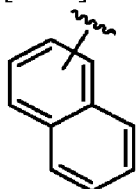
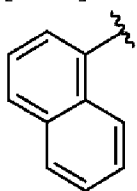
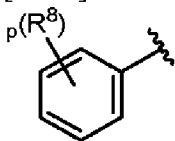
[0054] Может быть, что  $R^2$  выбран из группы, содержащей фенил, бифенил, фенилпирролил, фенилтиофенил, пиридил, нафтил, индолил, бензофурил, бензотиофенил и хинолинил. Может быть, что  $R^2$  представляет собой фенил, бифенил, фенилпирролил, фенилтиофенил или нафтил. Может быть, что  $R^2$  представляет собой фенил, бифенил или нафтил.  $R^2$  может представлять собой нафтил, например, нафт-2-ил.  $R^2$  может представлять собой фенил.  $R^2$  может представлять собой бифенил.

[0055] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:

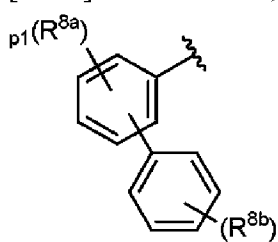


; где  $m$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1, 2, 3, 4, 5,

6 и 7.

[0056] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:[0057] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:[0058] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:[0059] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:

где  $p$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5. В этих вариантах осуществления, может быть, что  $R^8$  независимо выбран в каждом случае из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил и 5- или 6-членный гетероциклоалкил. В этих вариантах осуществления, может быть, что  $R^8$  независимо выбран в каждом случае из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил.  $R^8$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано и  $-NR^6R^7$ .

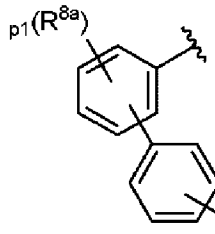
[0060] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:

где  $R^{8a}$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,



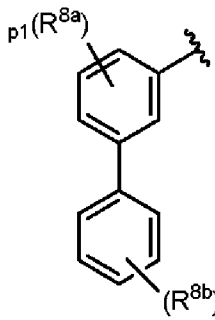
$C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $R^{8b}$  независимо в каждом случае выбран из  $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^aR^b$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)(NR^a)R^a$ ,  $S(O)_2NR^aR^a$ ,  $CO_2R^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $CONR^aR^a$ ,  $OR^a$  и  $SR^a$ ;  $p_1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и  $p_2$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0061] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:



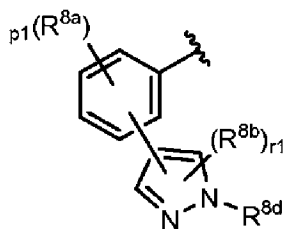
где  $R^{8a}$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $R^{8b}$  независимо в каждом случае выбран из  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилен- $R^{10}$  галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^6R^7$ ,  $S(O)_2R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $CO_2R^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $CONR^6R^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SR^{10}$ , 5- или 6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;  $p_1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и  $p_2$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0062] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:



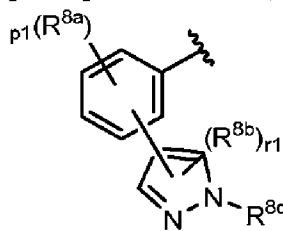
где  $R^{8a}$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $R^{8b}$  независимо в каждом случае выбран из  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилен- $R^{10}$  галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^6R^7$ ,  $S(O)_2R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $CO_2R^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $CONR^6R^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SR^{10}$ , 5- или 6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;  $p_1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и  $p_2$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0063] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:



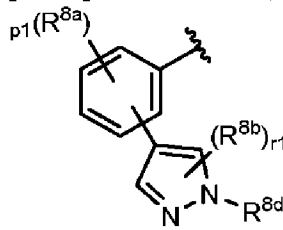
где  $R^{8a}$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $R^{8b}$  независимо в каждом случае выбран из  $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^aR^b$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)(NR^a)R^a$ ,  $S(O)_2NR^aR^a$ ,  $CO_2R^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $CONR^aR^a$ ,  $OR^a$  и  $SR^a$ ;  $R^{8d}$  независимо выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $p1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и  $r1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1 и 2.

[0064] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:



где  $R^{8a}$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $R^{8b}$  независимо в каждом случае выбран из  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилен- $R^{10}$  галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^6R^7$ ,  $S(O)_2R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $CO_2R^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $CONR^6R^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SR^{10}$ , 5- или 6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;  $R^{8d}$  независимо выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;  $p1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и  $r1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1 и 2.

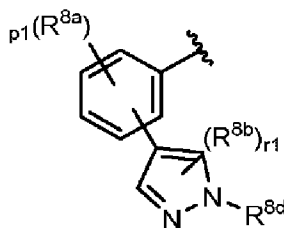
[0065] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:



где  $R^{8a}$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -

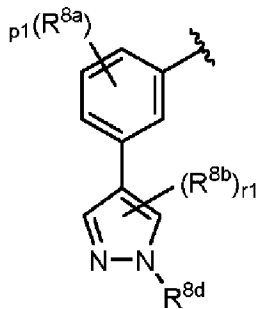
алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $R^{8b}$  независимо в каждом случае выбран из  $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^aR^b$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)(NR^a)R^a$ ,  $S(O)_2NR^aR^a$ ,  $CO_2R^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $CONR^aR^a$ ,  $OR^a$  и  $SR^a$ ;  $R^{8d}$  независимо выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $p1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и  $r1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1 и 2.

[0066] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:



где  $R^{8a}$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $R^{8b}$  независимо в каждом случае выбран из  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилен- $R^{10}$  галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^6R^7$ ,  $S(O)_2R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $CO_2R^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $CONR^6R^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SR^{10}$ , 5- или 6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;  $R^{8d}$  независимо выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;  $p1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и  $r1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1 и 2.

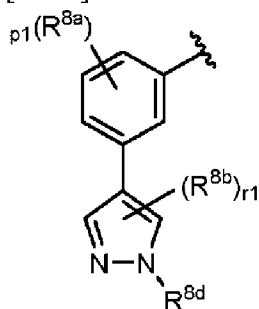
[0067] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:



где  $R^{8a}$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $R^{8b}$  независимо в каждом случае выбран из  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилен- $R^{10}$  галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -

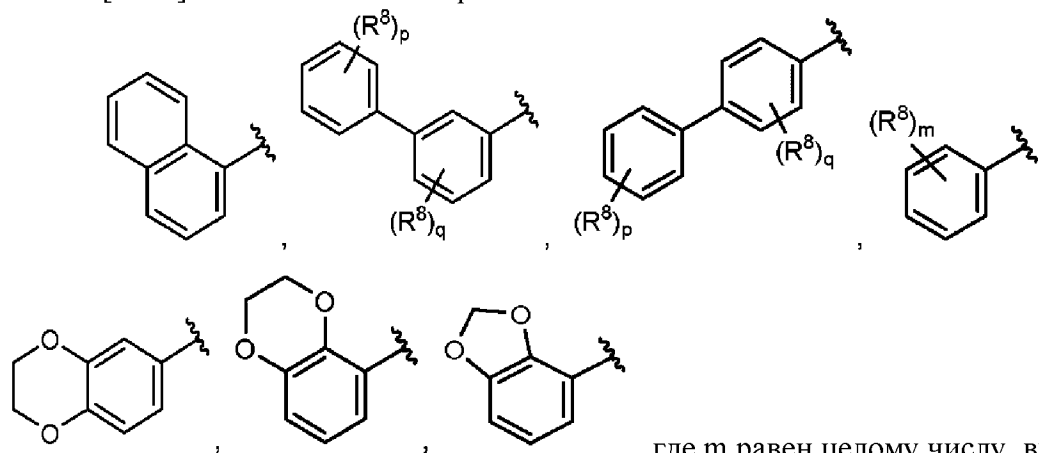
галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^6R^7$ ,  $S(O)_2R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $CO_2R^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $CONR^6R^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SR^{10}$ , 5- или 6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила;  $R^{8d}$  независимо выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членного гетероциклоалкила, фенила и 5- или 6-членного гетероарила,  $p_1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и  $r_1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1 и 2.

[0068] Может быть, что  $R^2$  имеет структуру:



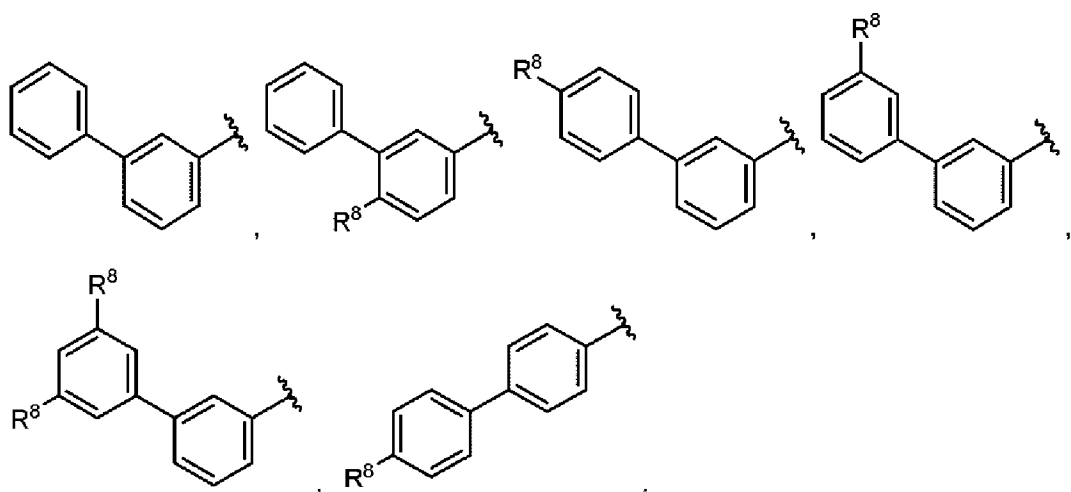
где  $R^{8a}$  независимо в каждом случае выбран из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила;  $R^{8b}$  независимо в каждом случае выбран из  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкилен- $R^{10}$  галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^6R^7$ ,  $S(O)_2R^{10}$ ,  $S(O)R^{10}$ ,  $S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $CO_2R^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $CONR^6R^{10}$ ,  $OR^{10}$ ,  $SR^{10}$ ;  $R^{8d}$  независимо выбран из H, галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила,  $p_1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4; и  $r_1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1 и 2.

[0069]  $R^2$  может быть выбран из:

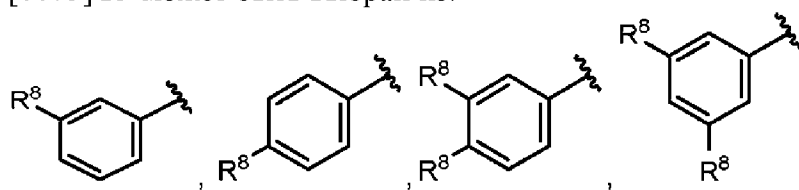


, где  $m$  равен целому числу, выбранному из 1 и 2;  $p$  равен целому числу, независимо выбранному из 0, 1 и 2; и  $q$  равен целому числу, независимо выбранному из 0 и 1.

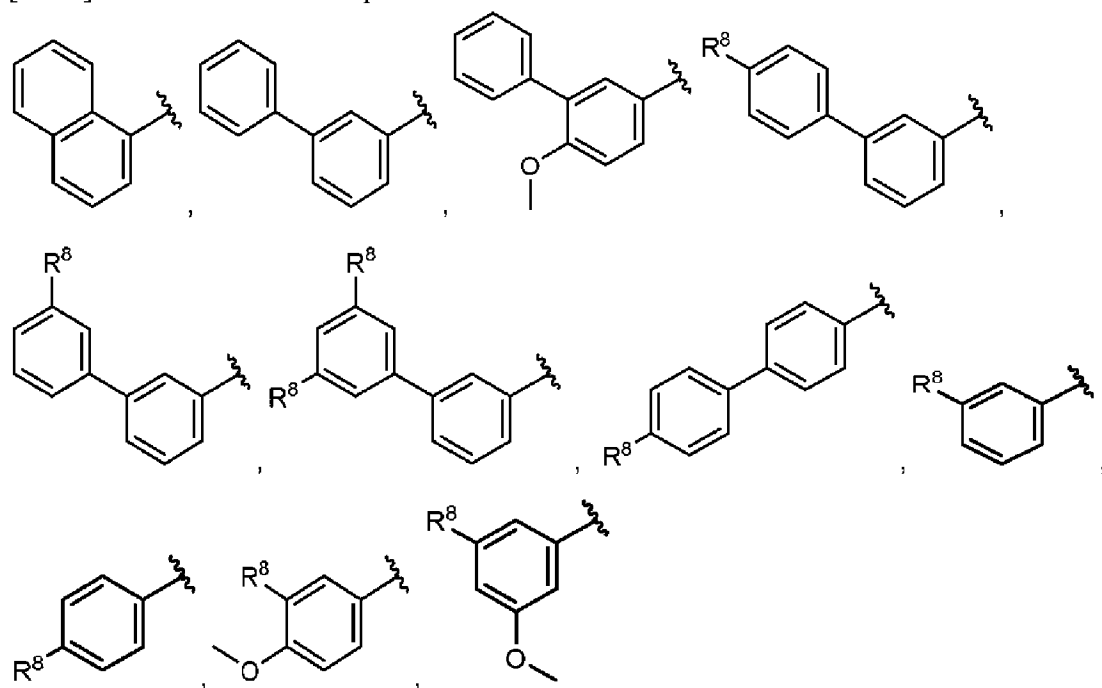




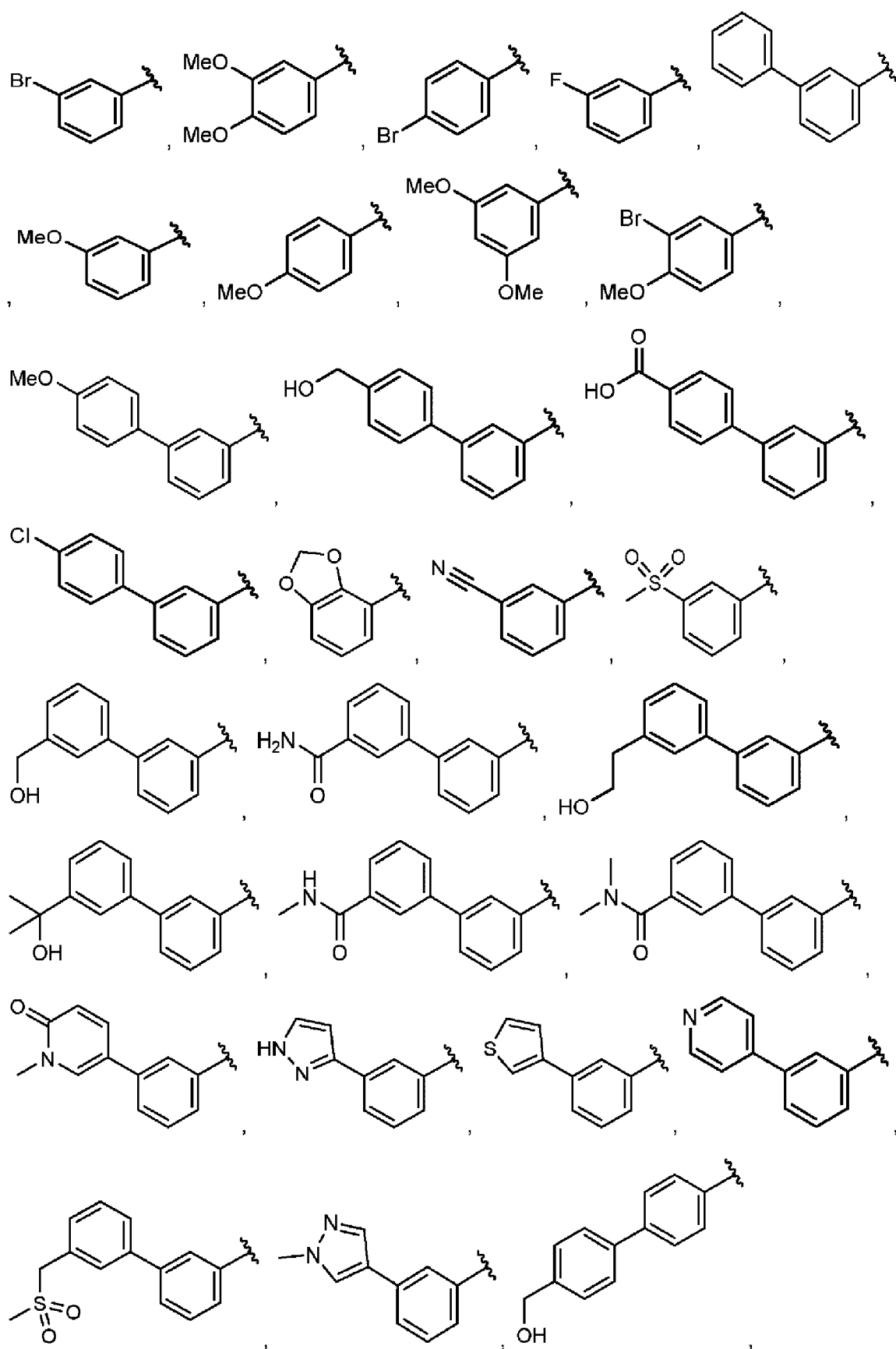
[0073]  $R^2$  может быть выбран из:

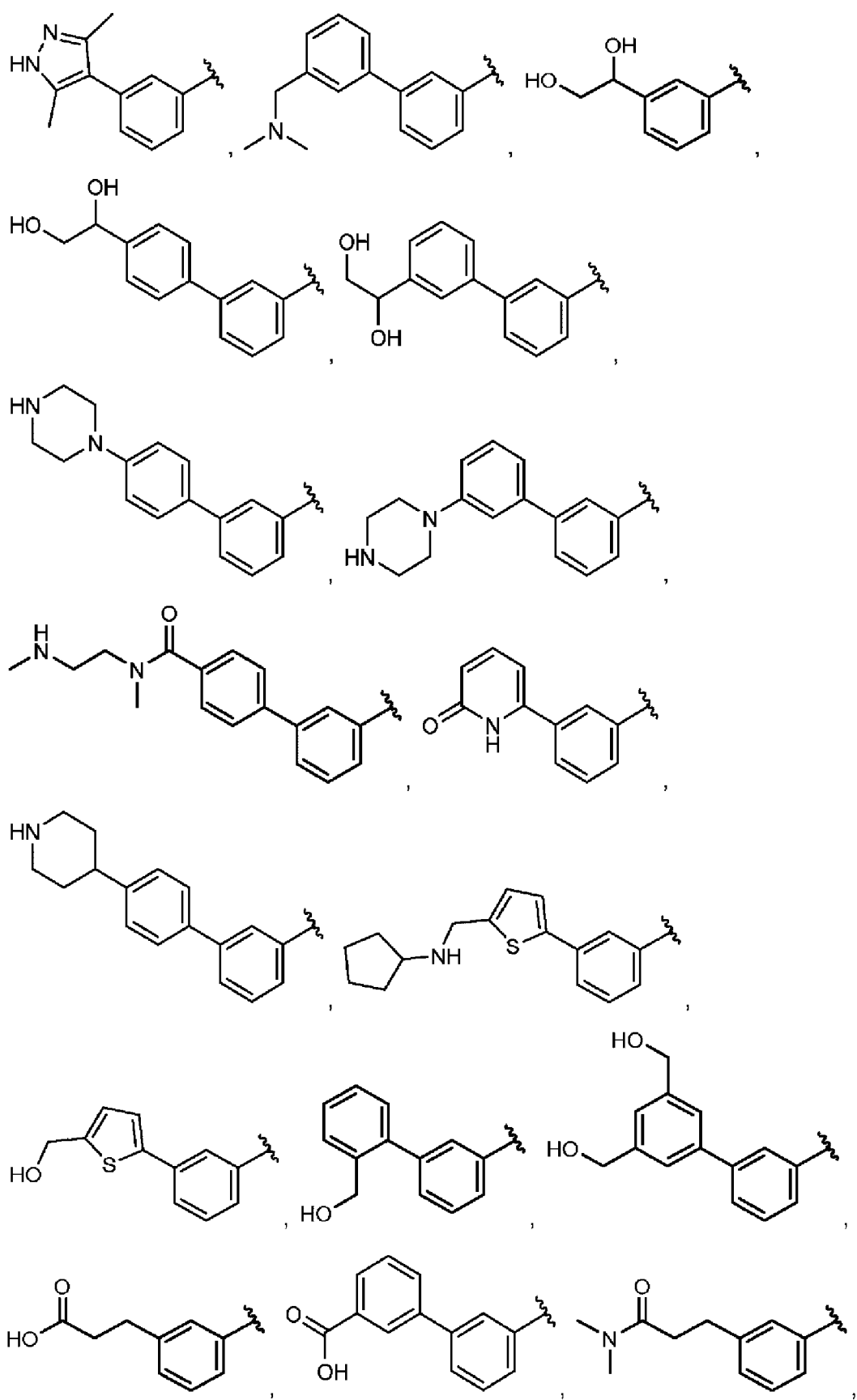


[0074]  $R^2$  может быть выбран из:

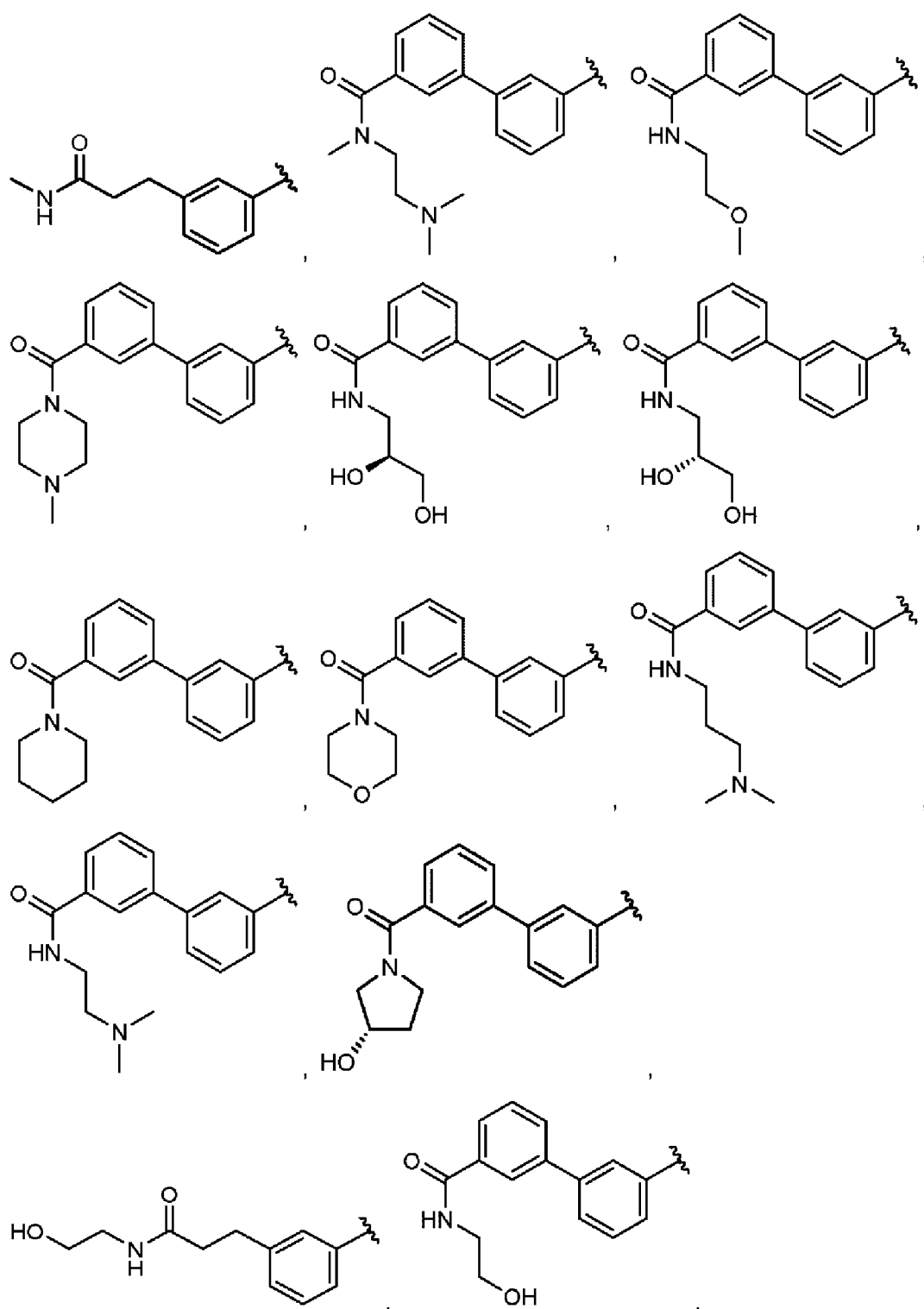


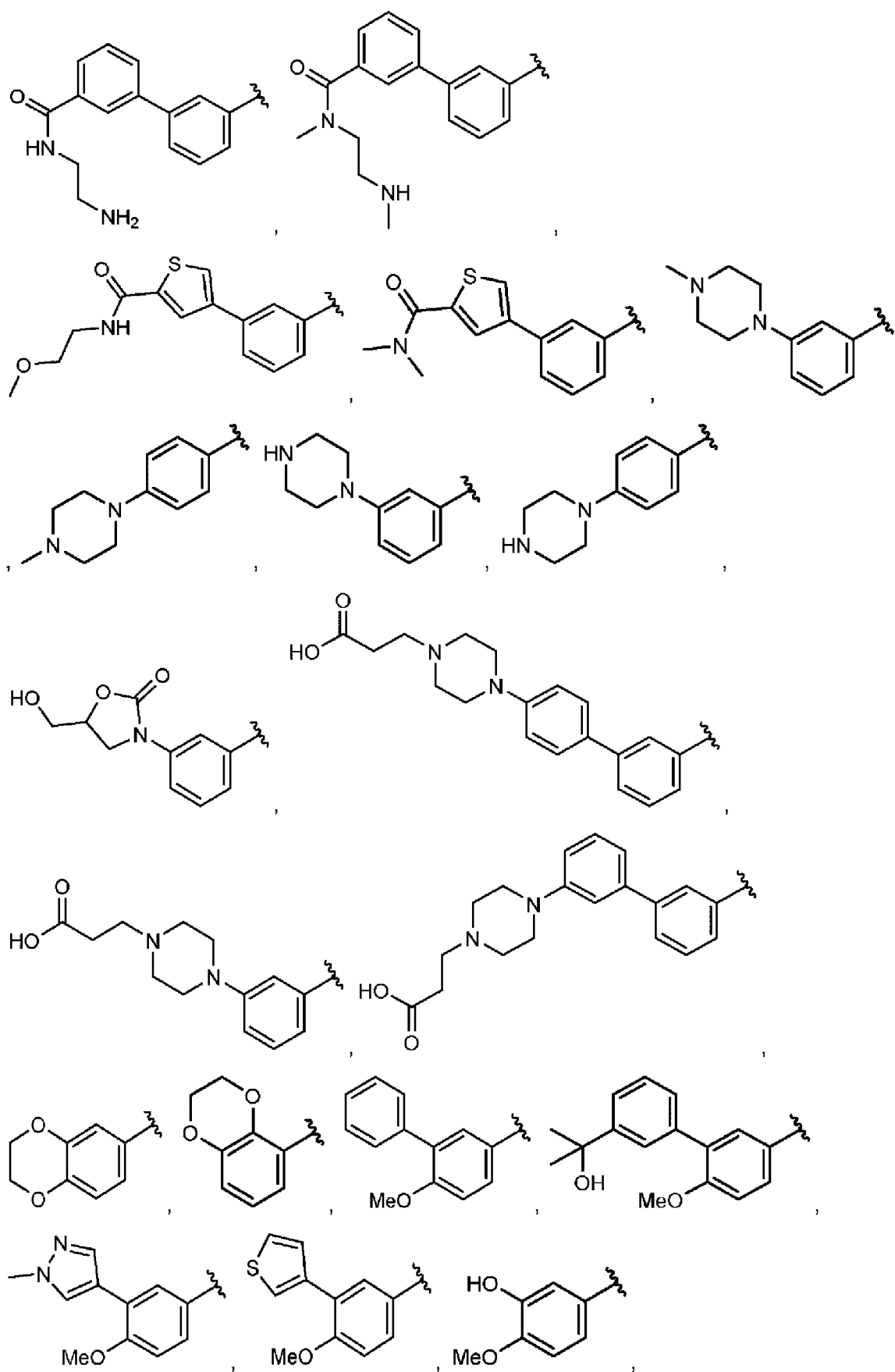
[0075] Иллюстративные R<sup>2</sup> группы включают:

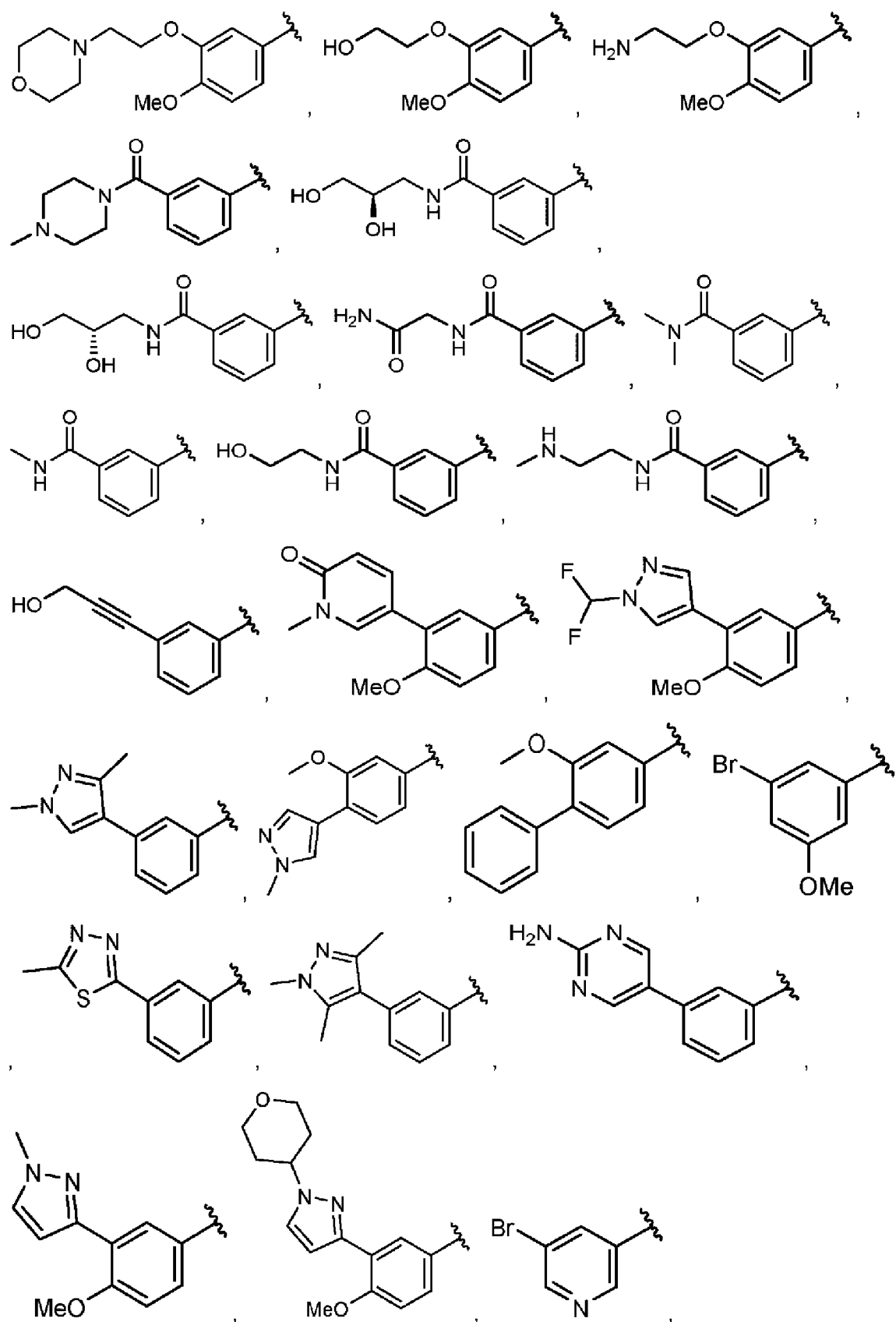


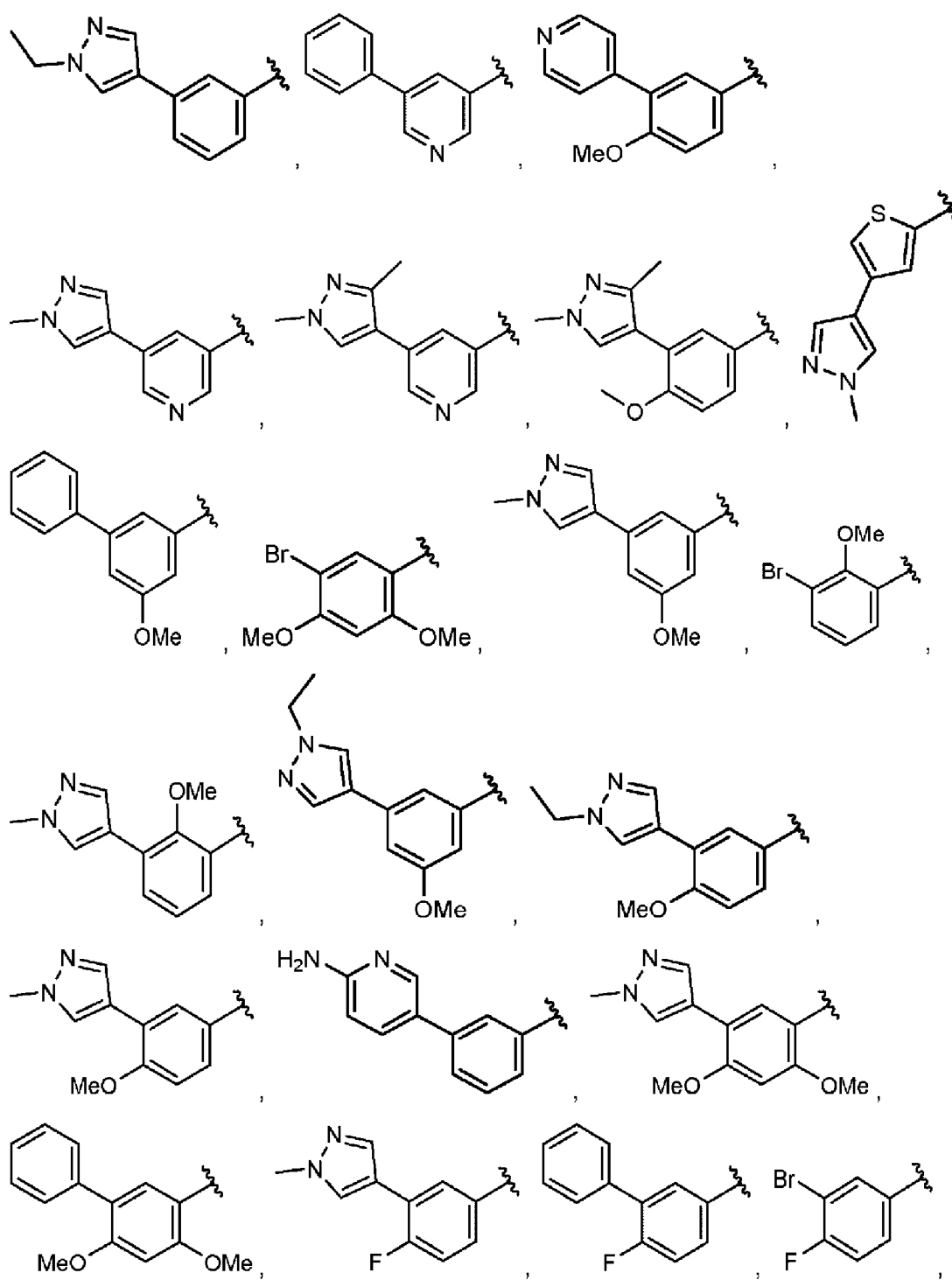


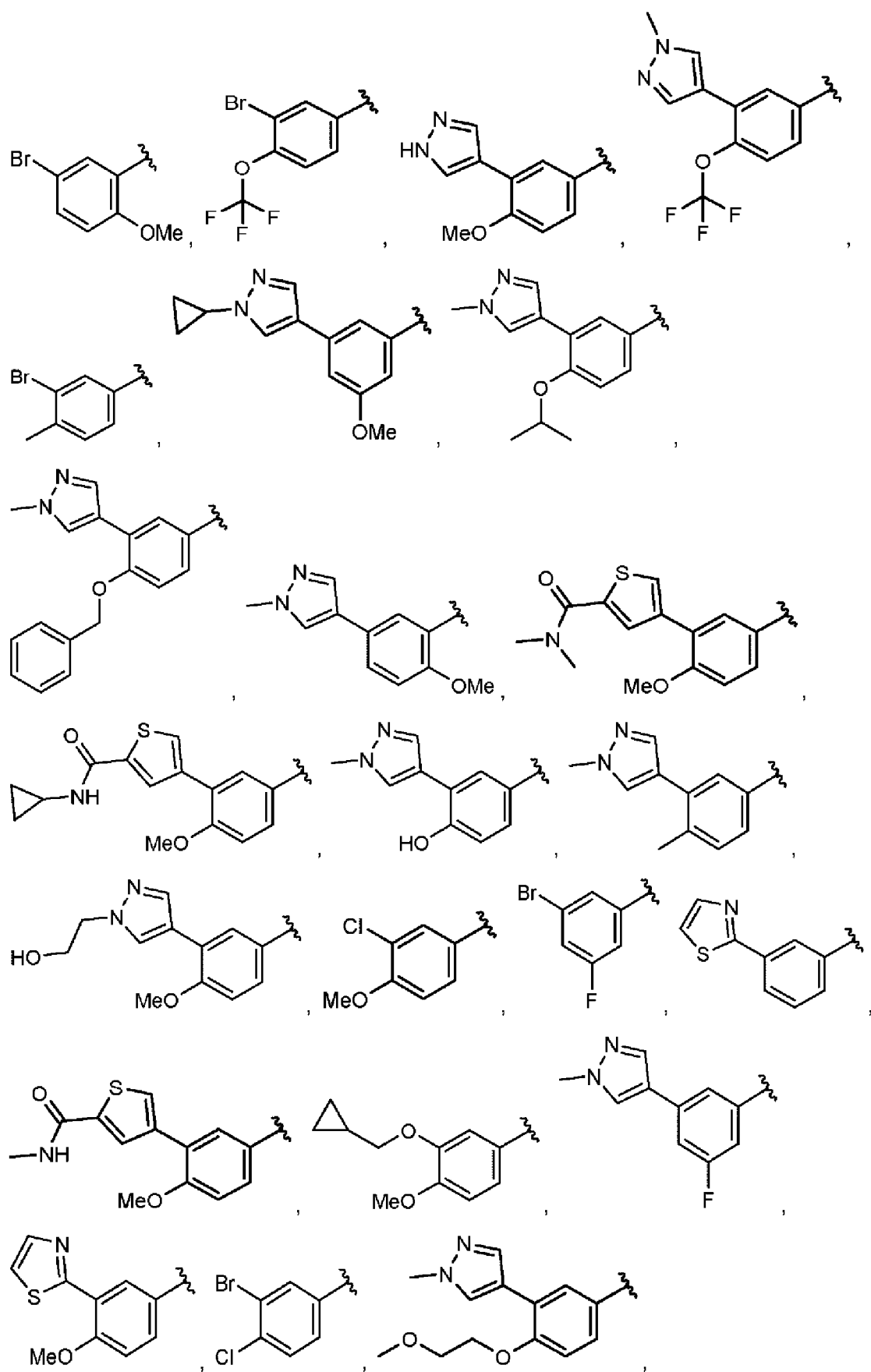


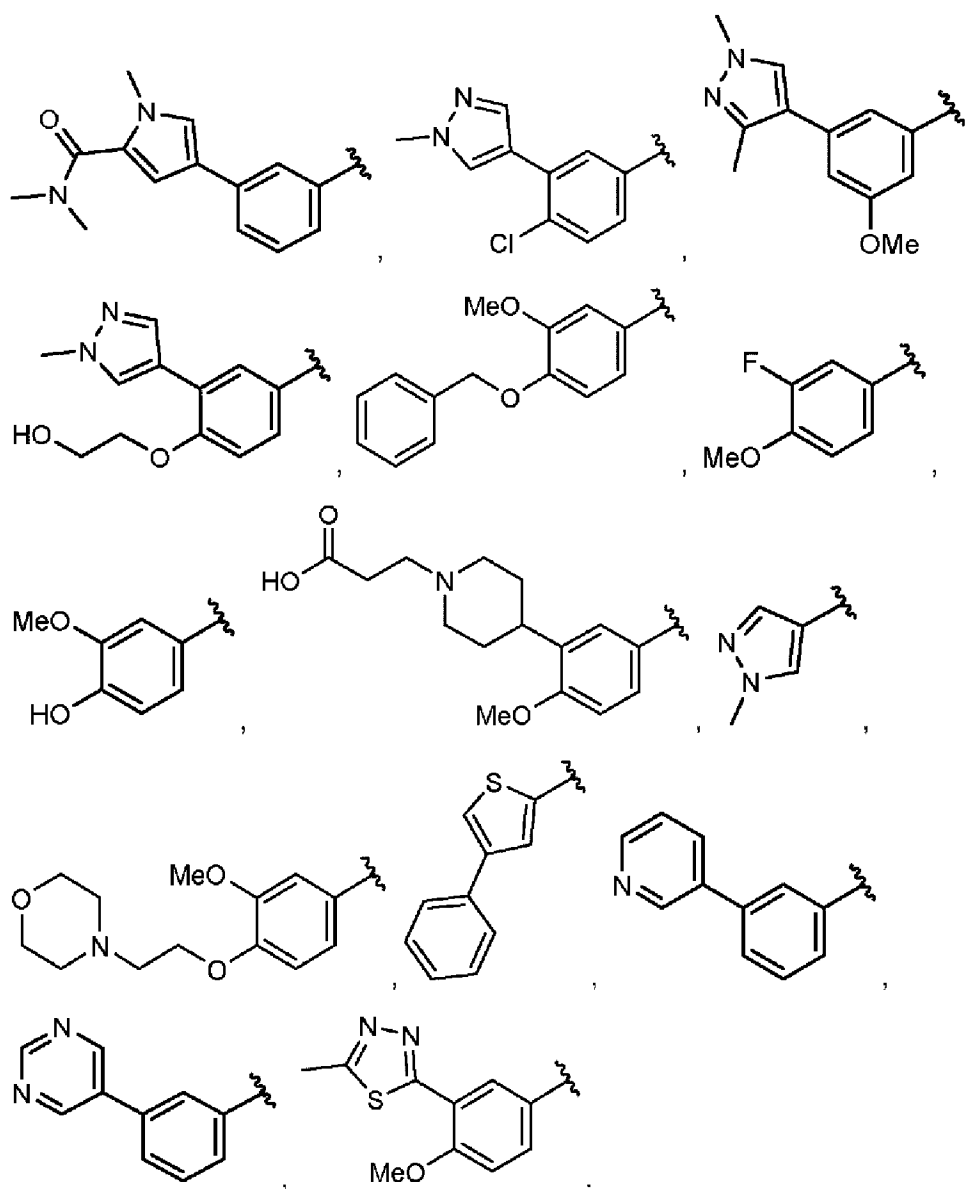




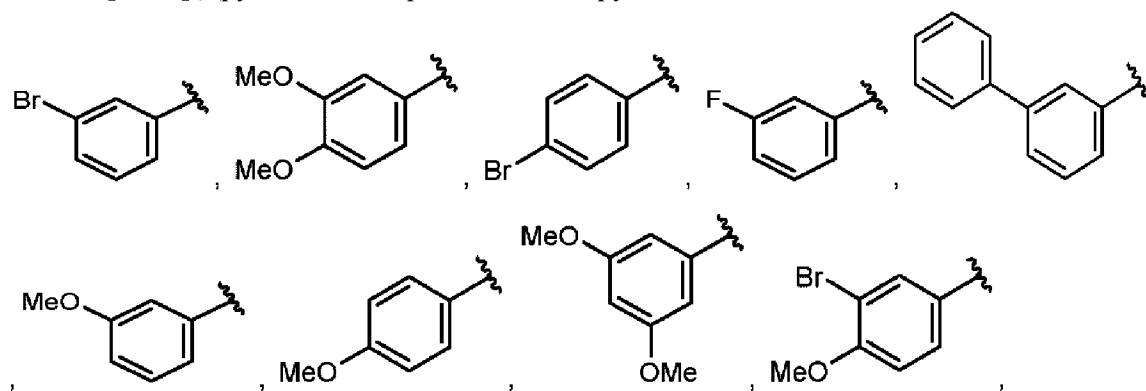


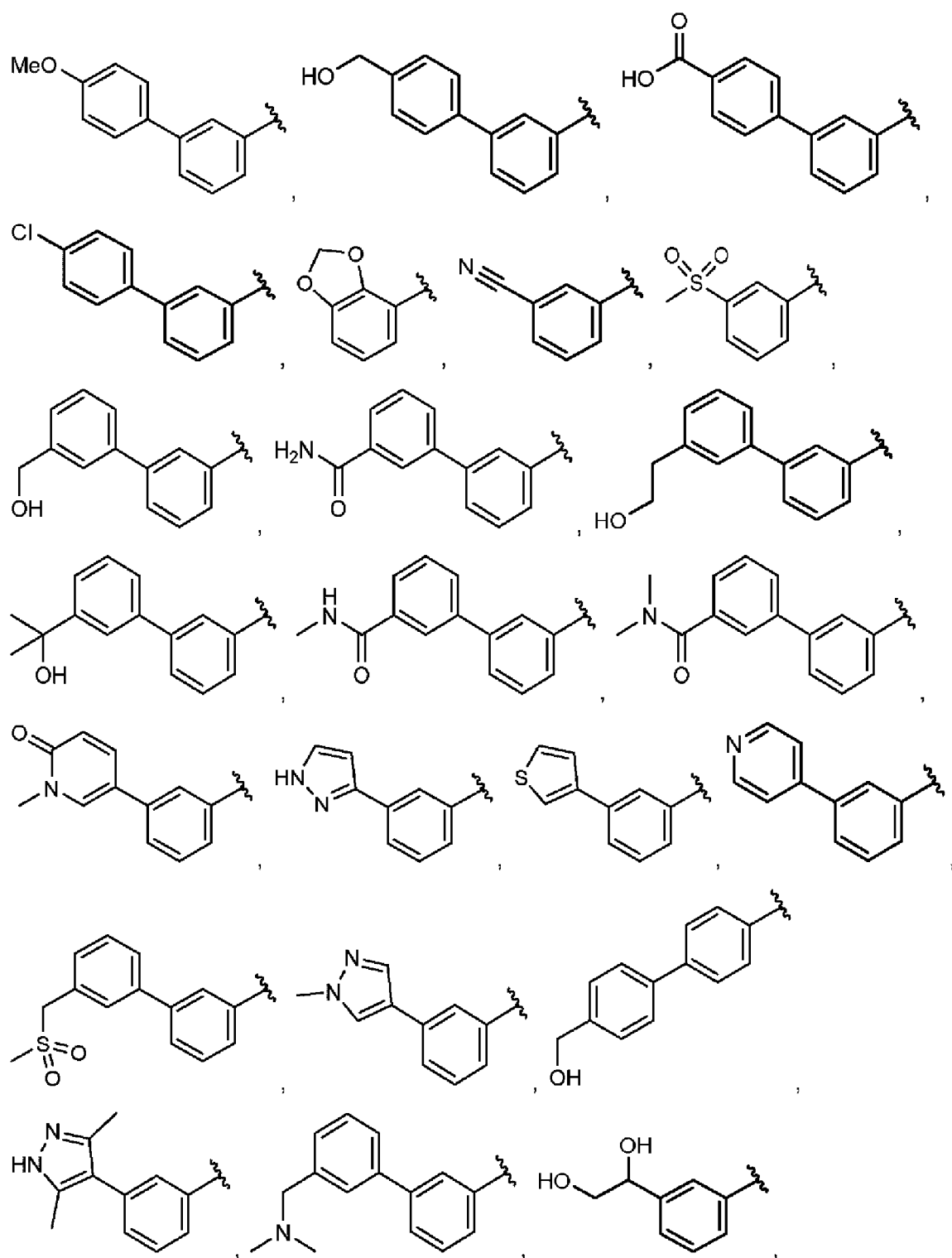


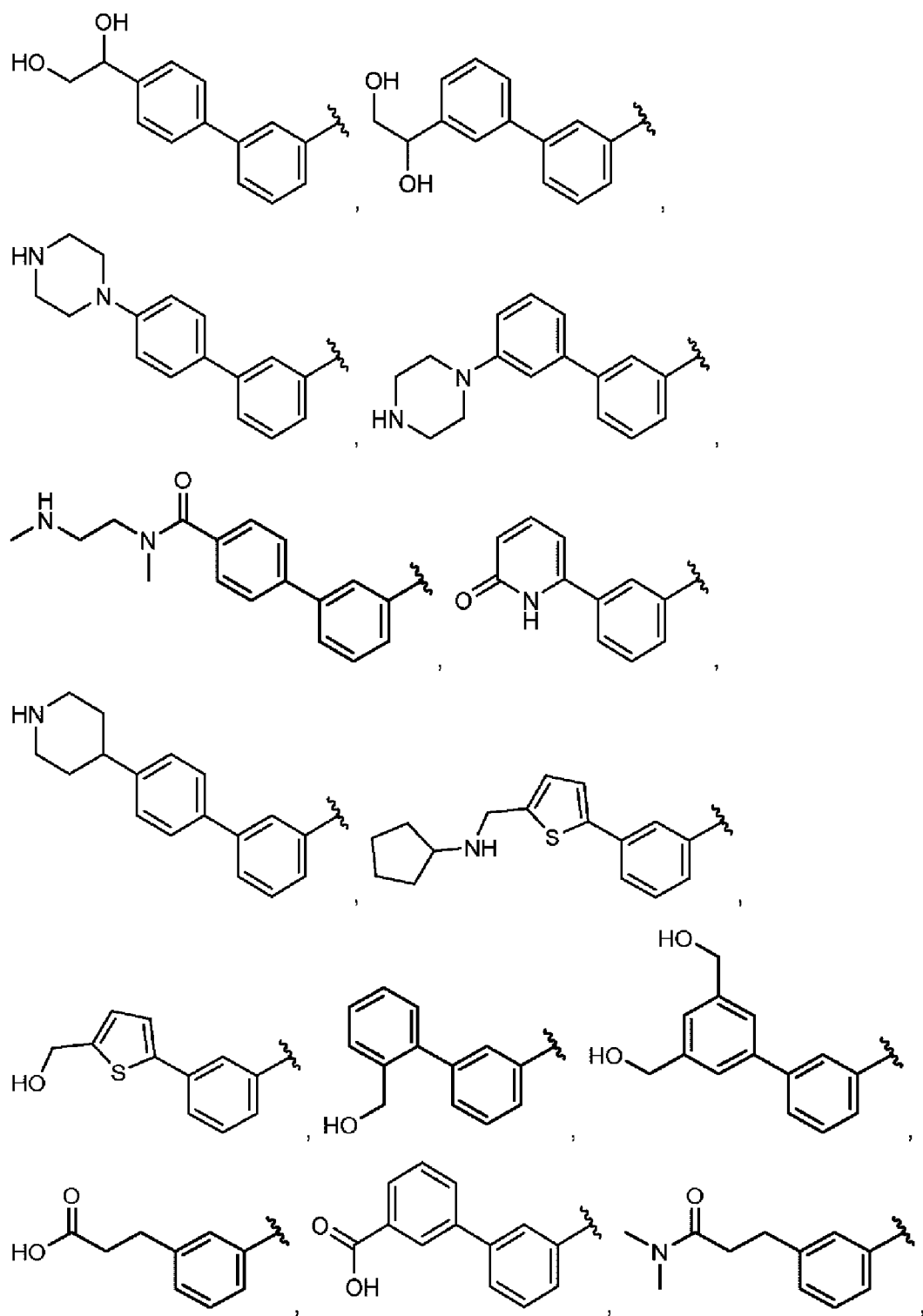




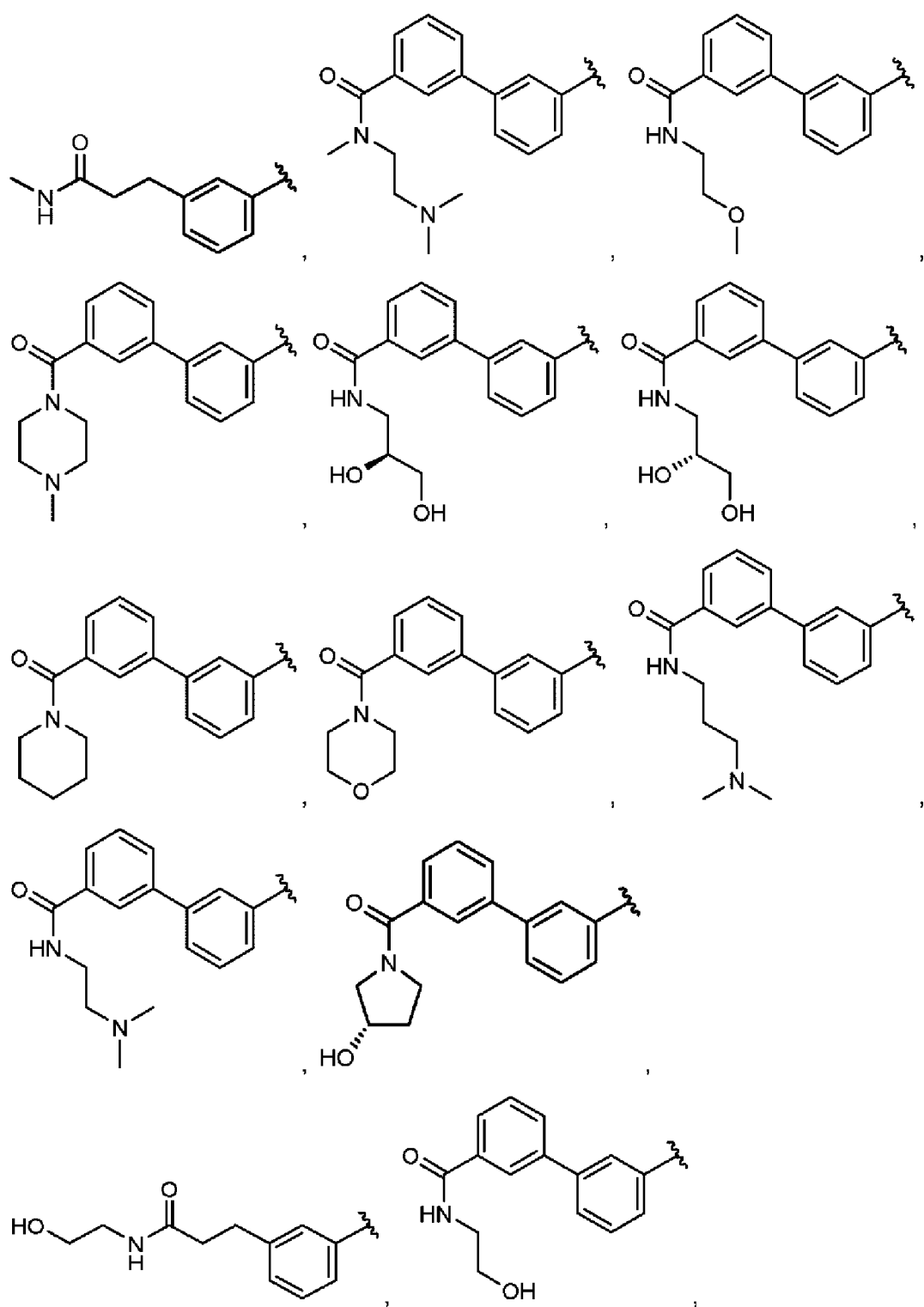
[0076] Другие иллюстративные  $R^2$  группы включают:

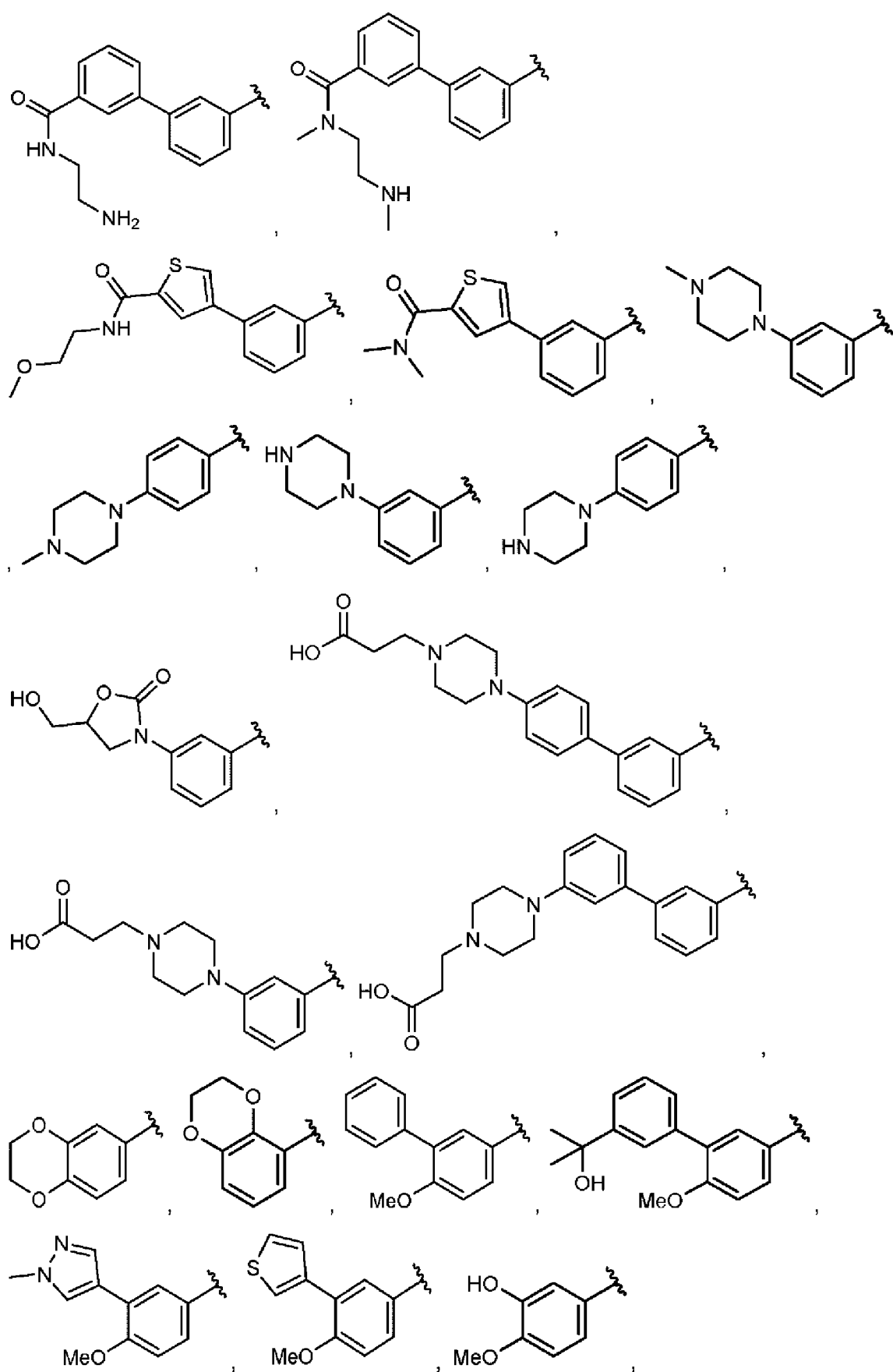


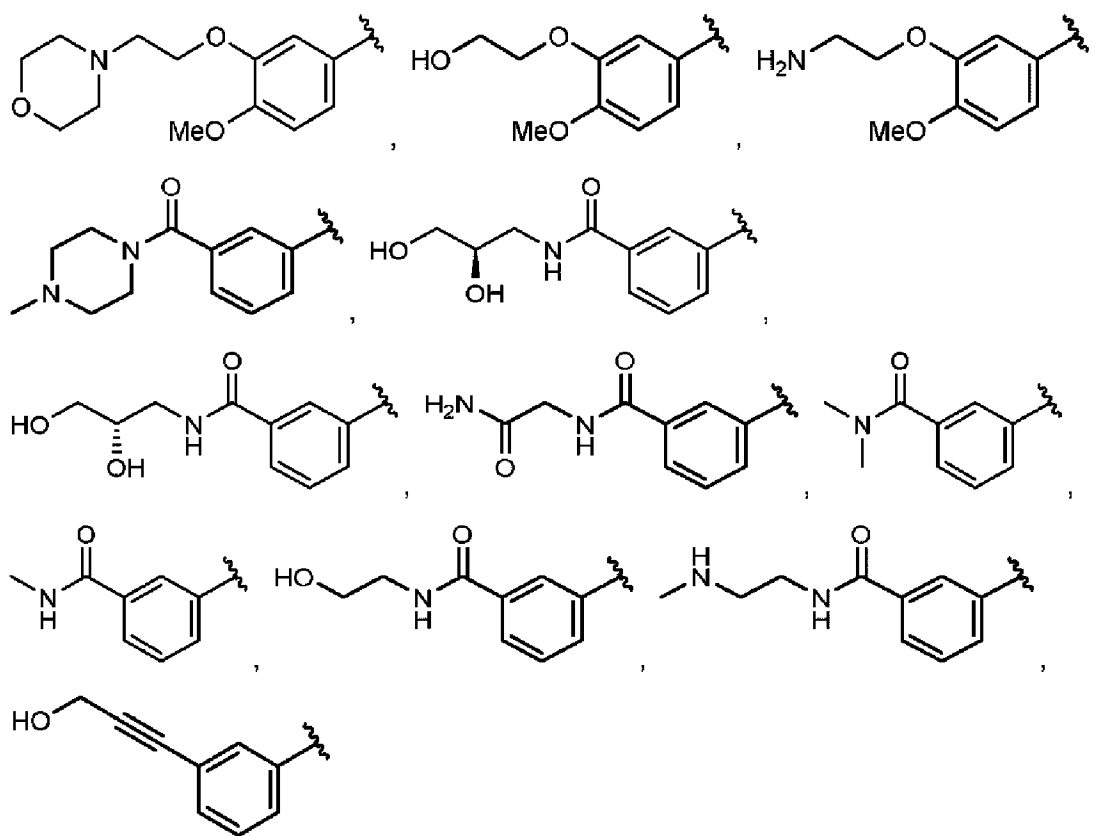




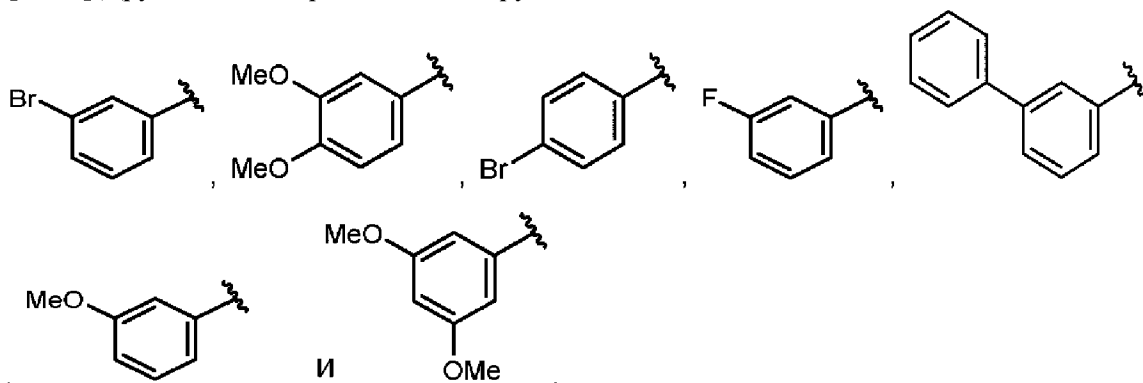








[0077] Другие иллюстративные  $R^2$  группы включают:



[0078] Может быть, что  $R^3$  представляет собой H. Может быть, что  $R^3$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил, например, метил, этил, пропил. Может быть, что  $R^3$  представляет собой H и Y представляет собой  $-C(O)-$ . Может быть, что  $L^1$  отсутствует,  $R^3$  представляет собой H и Y представляет собой  $-C(O)-$ .

[0079]  $R^4$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил.  $R^4$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1-C_4$ -алкил,  $C_1-C_4$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро и  $-NR^6R^7$ .

[0080]  $R^{4a}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенил и  $C_{2-6}$ -алкинил.  $R^{4a}$

может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро и  $-NR^6R^7$ .  $R^{4a}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей:  $C_1$ - $C_4$ -алкил и  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил.  $R^{4a}$  может представлять собой независимо  $C_1$ - $C_4$ -алкил.  $R^{4a}$  может представлять собой метил.

[0081]  $R^5$  может быть выбран из группы, содержащей:  $-C(O)NR^6R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ , фенил, 6-членного гетероарил; 5-, 6- или 7- или 8-членный гетероциклоалкил и циклопропил; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа может быть необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклопропил может быть необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.

[0082]  $R^5$  может быть выбран из группы, содержащей:  $-C(O)NR^6R^{14}$  и  $-C(O)R^{12}$ .  $R^5$  может представлять собой  $-C(O)NR^6R^{14}$ , например,  $-C(O)NHR^{14}$  или  $-C(O)MeR^{14}$ .  $R^5$  может представлять собой  $-C(O)R^{12}$ , например,  $-C(O)$ -пиперидил или  $-C(O)$ -пиперазинил.

[0083]  $R^5$  может быть выбран из группы, содержащей фенил, 6-членный гетероарил, 5-, 6- или 7- или 8-членный гетероциклоалкил и циклопропил; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклопропил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.

[0084]  $R^5$  может быть выбран из группы, содержащей  $-C(O)NR^6R^{14}$ ,  $-C(O)R^{12}$ , 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил и циклопропил; где любой указанный гетероциклоалкил или циклопропил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой. В вариантах осуществления, гетероциклоалкильная или циклопропильная группа представляет собой насыщенную кольцевую систему.

[0085]  $R^5$  может быть выбран из группы, содержащей фенил, 6-членный гетероарил, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил и циклопропил; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклопропил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.

[0086]  $R^5$  может быть выбран из группы, содержащей 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил и циклопропил; где любой указанный гетероциклоалкил или циклопропил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой. В вариантах осуществления, гетероциклоалкильная или циклопропильная группа представляет собой насыщенную кольцевую систему.

[0087]  $R^5$  может быть выбран из группы, содержащей фенил и 6-членный гетероарил; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной  $R^8$  группой.

[0088]  $R^5$  может представлять собой циклопропил; где указанный циклопропил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.

[0089]  $R^5$  может представлять собой 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил; где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.  $R^5$  может представлять собой 5-, 6- или 7- или 8-членный

гетероциклоалкил; где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.  $R^5$  может представлять собой 6- или 7-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой. Предпочтительно,  $R^5$  представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.

[0090]  $R^5$  может представлять собой 7-, 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил; где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой.  $R^5$  может представлять собой 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероциклоалкил; где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^9$  группой. Бициклический гетероциклоалкил может представлять собой конденсированный бицикл. Бициклический гетероциклоалкил может представлять собой спиро-конденсированный бицикл. Бициклический гетероциклоалкил может представлять собой мостиковый бицикл.

[0091] Если  $R^5$  представляет собой гетероциклоалкильную группу, указанная гетероциклоалкильная группа может включать по меньшей мере два гетероатома. Может быть, что указанная гетероциклоалкильная группа включает один атом N и по меньшей мере один другой гетероатом независимо выбран из O, N и S. Может быть, что указанная гетероциклоалкильная группа содержит два атома N. Может быть, что гетероциклоалкильная группа не содержит S или O.

[0092] Если  $R^5$  представляет собой гетероциклоалкильную группу, имеющую, по меньшей мере один атом N в кольце, может быть, что указанная гетероциклоалкильная группа присоединена к  $X^4$  группе через атом N.

[0093]  $R^5$  может представлять собой фенил, пиридил, пиазил, пиазолил, пиридазил, пиримидил, пирролидил, имидазолинил, пиазолидил, тетрагидротиофенил, дигидропирролил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиран, тетрагидропиридил, азапанил, диазепанил, азаспирогептанил, диазаспирогептанил, азабициклогептил, диазабициклогептил, диазабициклооктил, октагидропирролопиазил, циклопропил,  $-C(O)R^{12}$  или  $-C(O)NR^6R^{14}$ .  $R^5$  может представлять собой фенил, пиридил, пиазил, пиридазил, пиримидил, пирролидил, имидазолинил, пиазолидил, тетрагидротиофенил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиран, азапанил, диазепанил, азаспирогептанил, диазаспирогептанил, циклопропил,  $-C(O)R^{12}$  или  $-C(O)NR^6R^{14}$ .  $R^5$  может представлять собой фенил, пиридил, пирролидил, пиперидил, пиперазинил, тиоморфолинил, морфолинил, диазепанил, диазаспирогептанил, циклопропил,  $-C(O)R^{12}$  или  $-C(O)NR^6R^{14}$ .  $R^5$  может представлять собой пиридил, пиперидил, пиперазинил, тиоморфолинил, морфолинил, диазепанил,  $-C(O)R^{12}$  или  $-C(O)NR^6R^{14}$ .  $R^5$  может представлять собой пиперазинил.

[0094]  $R^5$  может представлять собой фенил, пиридил, пиазил, пиазолил, пиридазил, пиримидил, пирролидил, имидазолинил, пиазолидил, тетрагидротиофенил, дигидропирролил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил,

тетрагидропиран, тетрагидропиридил, азепапил, диазепапил, азаспирогептанил, диазаспирогептанил, азабициклогептил, диазабициклогептил, диазабициклооктил, октагидропирролопиразил или циклопропил.  $R^5$  может представлять собой фенил, пиридил, пиразил, пиридазил, пиримидил, пирролидил, имидазолинил, пиразолидил, тетрагидротиофенил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиран, азепапил, диазепапил, азаспирогептанил, диазаспирогептанил или циклопропил.  $R^5$  может представлять собой фенил, пиридил, пирролидил, пиперидил, пиперазинил, тиоморфолинил, морфолинил, диазепапил, диазеспирогептанил или циклопропил.  $R^5$  может представлять собой пиридил, пиперидил, пиперазинил, тиоморфолинил, морфолинил или диазепапил.  $R^5$  может представлять собой пиперазинил.

[0095]  $R^5$  может представлять собой фенил, пиридил, пиразил, пиридазил, пиримидил.  $R^5$  может представлять собой фенил или пиридил.

[0096]  $R^5$  может представлять собой пирролидил, имидазолинил, пиразолидил, тетрагидротиофенил, дигидропирролил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиран, тетрагидропиридил, азепапил, диазепапил, азаспирогептанил, диазаспирогептанил, азабициклогептил, диазабициклогептил, диазабициклооктил или октагидропирролопиразил.  $R^5$  может представлять собой пирролидил, имидазолинил, пиразолидил, тетрагидротиофенил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиран, азепапил, диазепапил, азаспирогептанил или диазаспирогептанил.  $R^5$  может представлять собой пирролидил, пиперидил, пиперазинил, тиоморфолинил, морфолинил, диазепапил или диазеспирогептанил.  $R^5$  может представлять собой пиперидил, пиперазинил, тиоморфолинил, морфолинил или диазепапил.  $R^5$  может представлять собой пиперазинил.

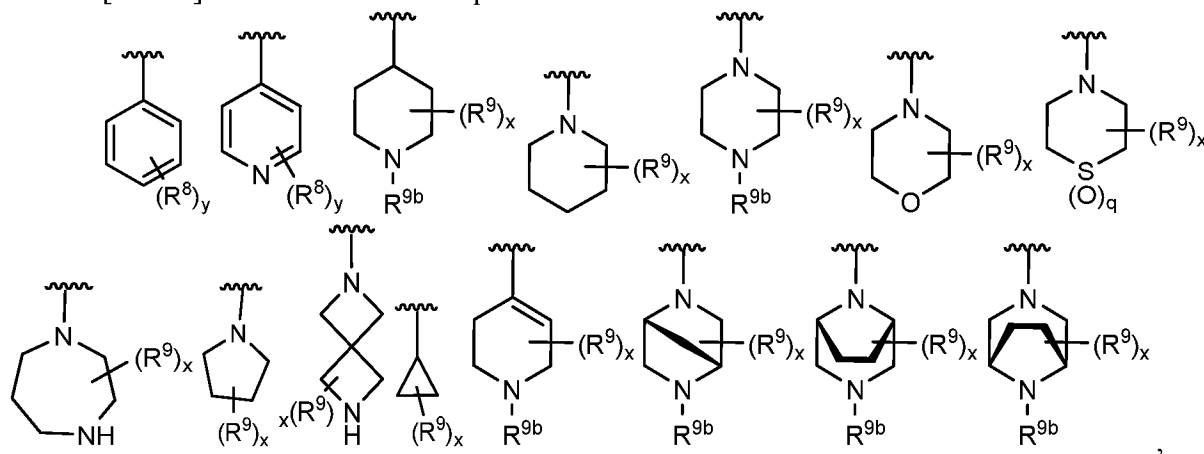
[0097]  $R^5$  может представлять собой имидазолинил, пиразолидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, диазепапил или диазаспирогептанил.  $R^5$  может представлять собой пиперазинил, тиоморфолинил, морфолинил, диазепапил или диазеспирогептанил.  $R^5$  может представлять собой пиперазинил.

[0098]  $R^5$  может быть выбран из: фенила, пиридила, пиперидина, замещенного  $R^{9b}$ , пиперазина, замещенного  $R^{9b}$ , диазабициклогептила, замещенного  $R^{9b}$ , диазабициклооктила, замещенного  $R^{9b}$ , тетрагидропиридила, морфолина, тиоморфолина, 1,4-диазепанила, пирролидинила, циклопропила и диазаспирогептанила; где, если  $R^5$  представляет собой фенил или пиридил,  $R^5$  может быть замещен, где это химически возможно, 0, 1, 2, 3, 4 или 5  $R^8$  группами; и где, если  $R^5$  представляет собой пиперидин, замещенный  $R^{9b}$ , пиперазин, замещенный  $R^{9b}$ , диазабициклогептил, замещенный  $R^{9b}$ , диазабициклооктил, замещенный  $R^{9b}$ , тетрагидропиридил, морфолин, тиоморфолин, 1,4-диазепанил, пирролидинил, циклопропил или диазаспирогептанил,  $R^5$  может быть замещен, где это химически возможно, 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6  $R^9$  группами.

[0099]  $R^5$  может быть выбран из: фенила, пиридила, пиперидина, замещенного  $R^{9b}$ , пиперазина, замещенного  $R^{9b}$ , морфолина, тиоморфолина, 1,4-диазепанила, пирролидинила, циклопропила и диазаспирогептанила; где, если  $R^5$  представляет собой

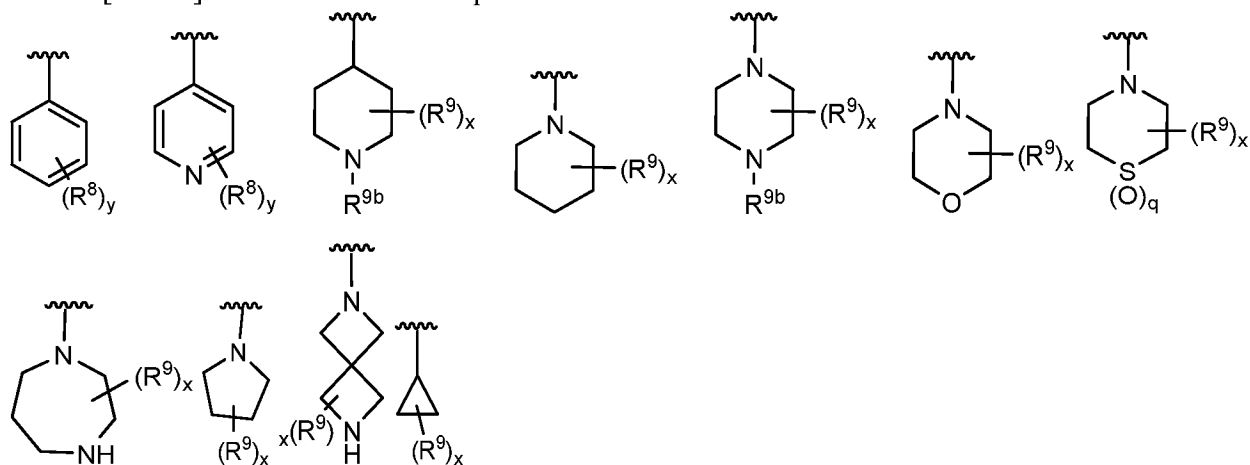
фенил или пиридил,  $R^5$  может быть замещен, где это химически возможно, 0, 1, 2, 3, 4 или 5  $R^8$  группами; и где, если  $R^5$  представляет собой пиперидин, замещенный  $R^{9b}$ , пиперазин, замещенный  $R^{9b}$ , морфолин, тиоморфолин, 1,4-дiazепанил, пирролидинил, циклопропил или диазаспирогептанил,  $R^5$  может быть замещен, где это химически возможно, 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6  $R^9$  группами.

[00100]  $R^5$  может быть выбран из:



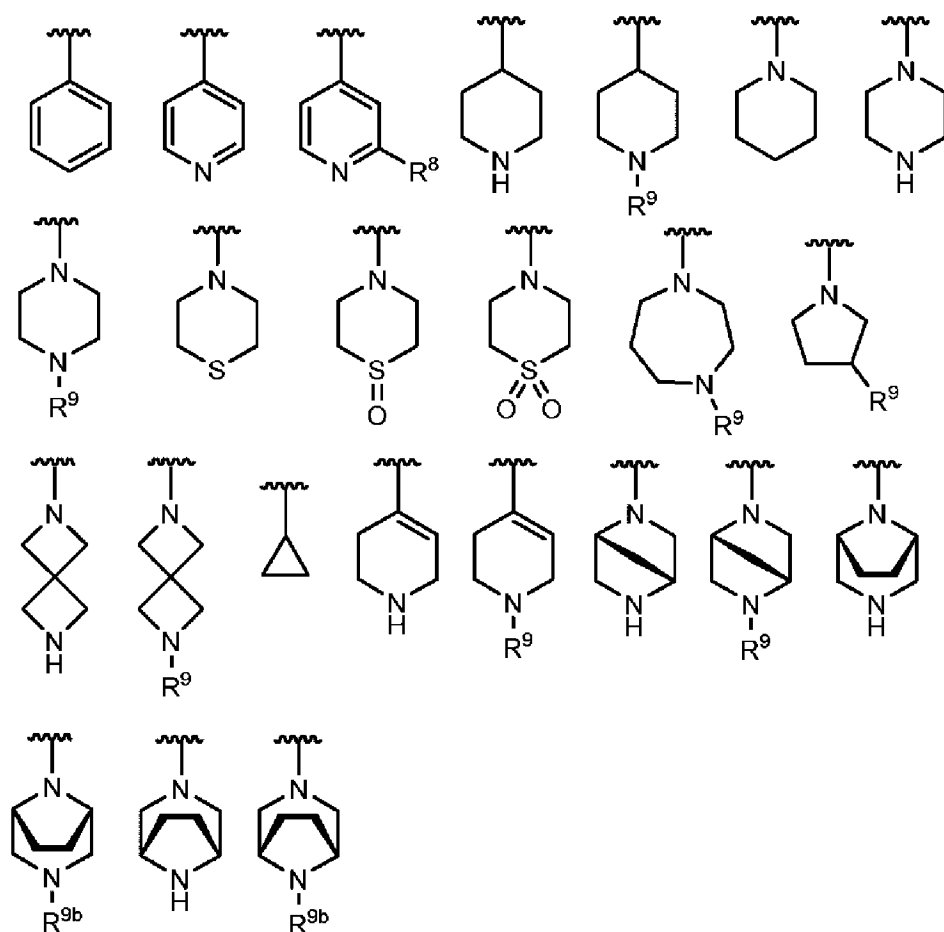
где  $x$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  $y$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и  $q$  выбран из 0, 1 или 2.

[00101]  $R^5$  может быть выбран из:

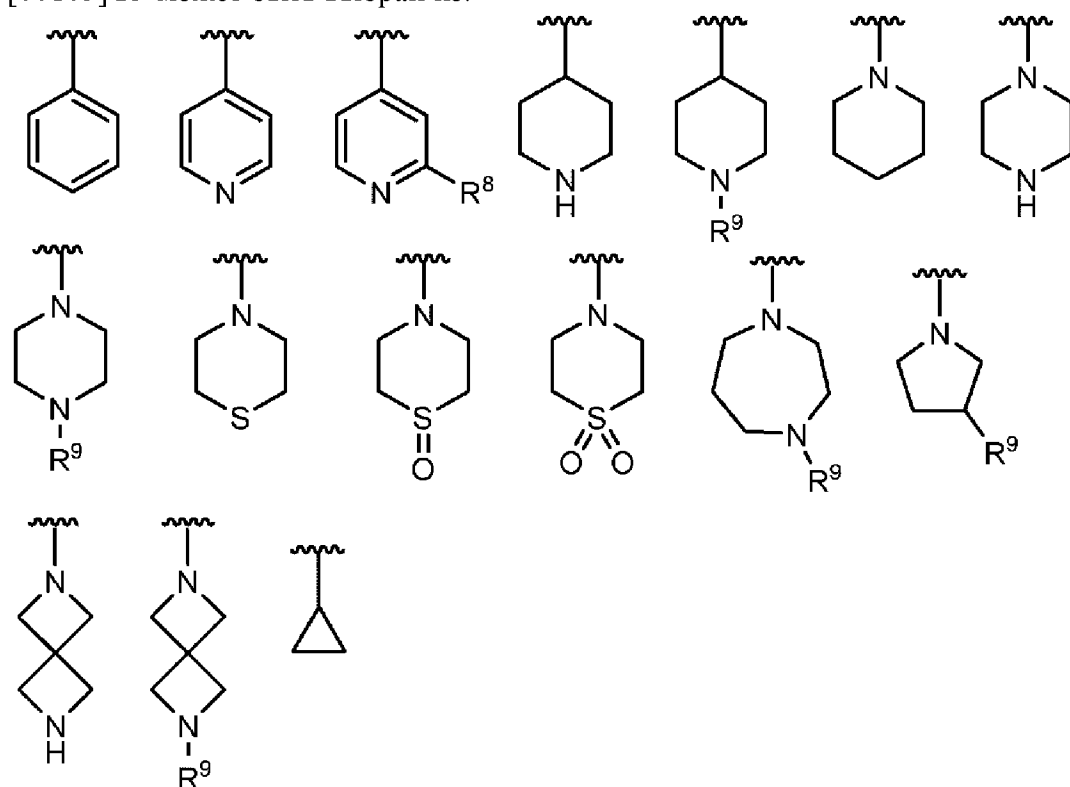


где  $x$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;  $y$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и  $q$  выбран из 0, 1 или 2.

[00102]  $R^5$  может быть выбран из:



[00103]  $R^5$  может быть выбран из:

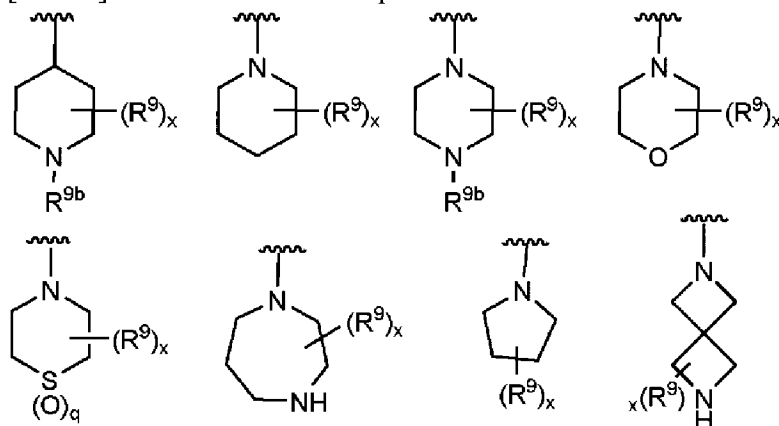


[00104]  $R^5$  может быть выбран из: пиперидина, замещенного  $R^{9b}$ , пиперазина, замещенного  $R^{9b}$ , морфолина, тиоморфолина, 1,4-дiazепанила, пирролидинила и



диазаспирогептанила; где  $R^5$  может быть замещен, где это химически возможно, 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6  $R^9$  группами.

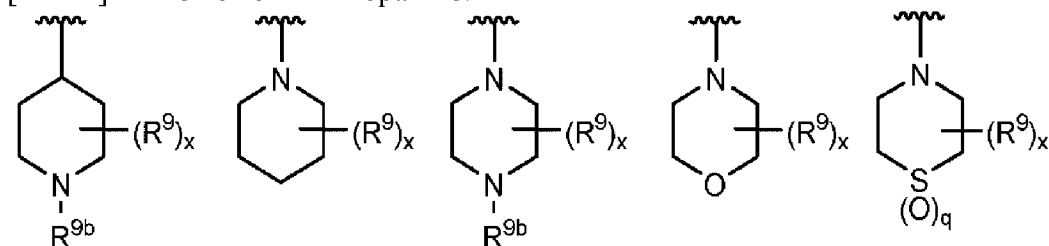
[00105]  $R^5$  может быть выбран из:



где  $x$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и  $q$  выбран из 0, 1 или 2.  $R^5$  может быть выбран из: пиперидина, замещенного  $R^{9b}$ , пиперазина, замещенного  $R^{9b}$ , морфолина или тиоморфолина; где  $R^5$  может быть замещен, где это химически возможно, 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6  $R^9$  группами.

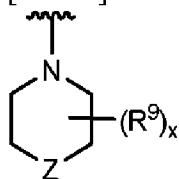
[00106]  $R^5$  может быть выбран из: пиперазина, замещенного  $R^{9b}$ , морфолина или тиоморфолина; где  $R^5$  может быть замещен, где это химически возможно, 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6  $R^9$  группами.

[00107]  $R^5$  может быть выбран из:



где  $x$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и  $q$  выбран из 0, 1 или 2.

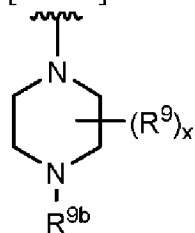
[00108]  $R^5$  может быть выбран из:



, где  $Z$  представляет собой  $NR^{9b}$ , O или  $S(O)_q$ ; где  $x$  выбран из 0, 1, 2, 3,

4, 5 или 6 и  $q$  выбран из 0, 1 или 2. Может быть, что  $Z$  представляет собой  $NR^{9b}$ . Может быть, что  $Z$  представляет собой O. Может быть, что  $Z$  представляет собой  $S(O)_q$ .

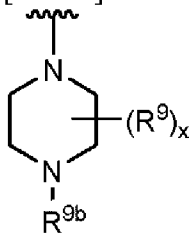
[00109]  $R^5$  может представлять собой:



где  $x$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и  $R^{9b}$  выбран из группы,

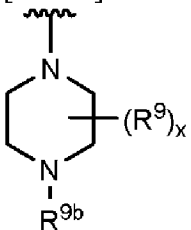
содержащей:  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил.  $x$  может быть равен 1.  $x$  может быть равен 0.  $R^{9b}$  может быть выбран из группы, содержащей: H,  $C_{1-4}$  алкил,  $C(O)R^6$ ,  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил. Предпочтительно,  $R^{9b}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил.

[00110]  $R^5$  может представлять собой:



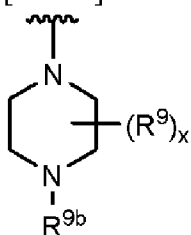
где  $x$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и  $R^{9b}$  выбран из группы, содержащей:  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил.  $x$  может быть равен 1.  $x$  может быть равен 0.  $R^{9b}$  может быть выбран из группы, содержащей: H,  $C_{1-4}$  алкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил. Предпочтительно,  $R^{9b}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил.

[00111]  $R^5$  может представлять собой:



где  $x$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и  $R^{9b}$  выбран из группы, содержащей:  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил и  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $x$  может быть равен 1.  $x$  может быть равен 0.  $R^{9b}$  может быть выбран из группы, содержащей: H,  $C_{1-4}$  алкил,  $C(O)R^6$  и  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ . Предпочтительно,  $R^{9b}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил.

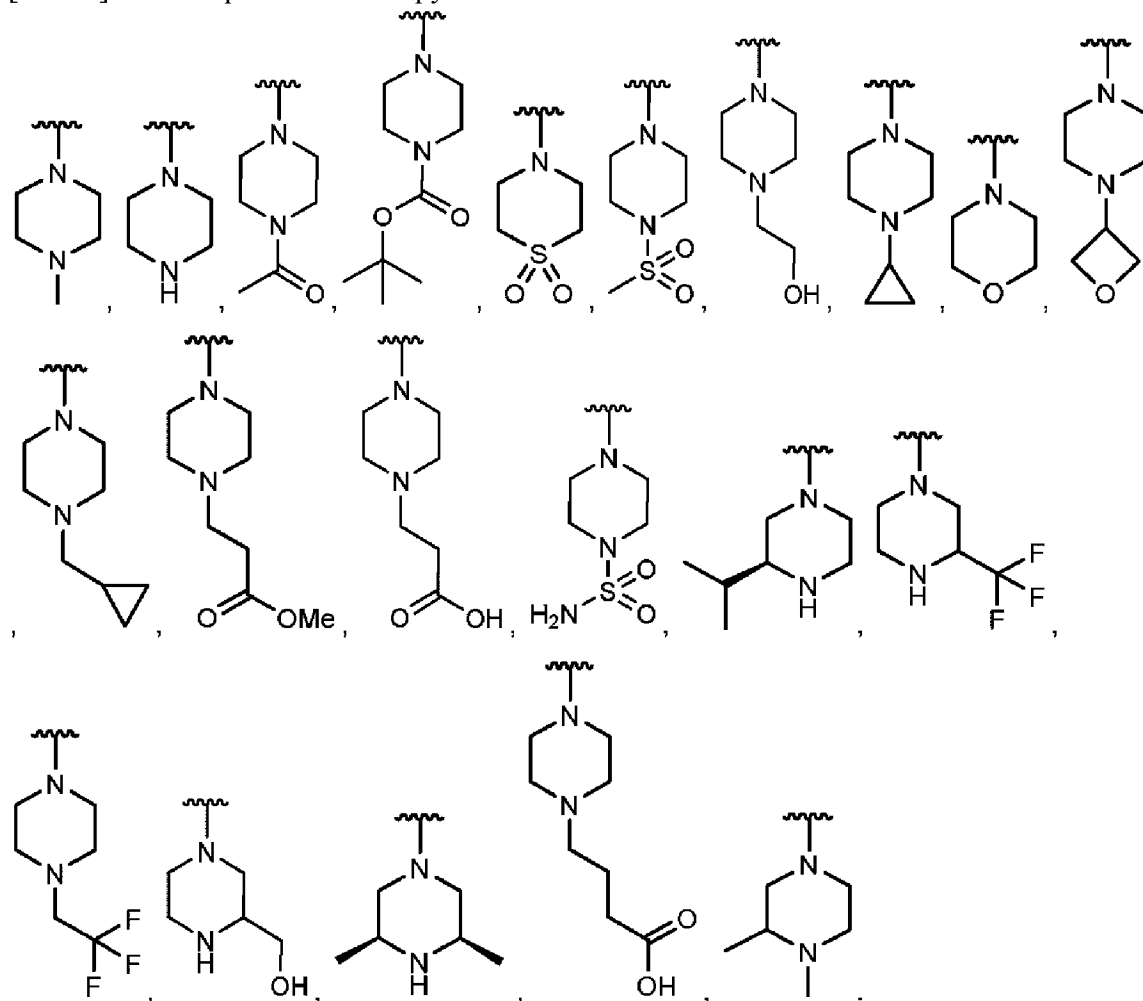
[00112]  $R^5$  может представлять собой:



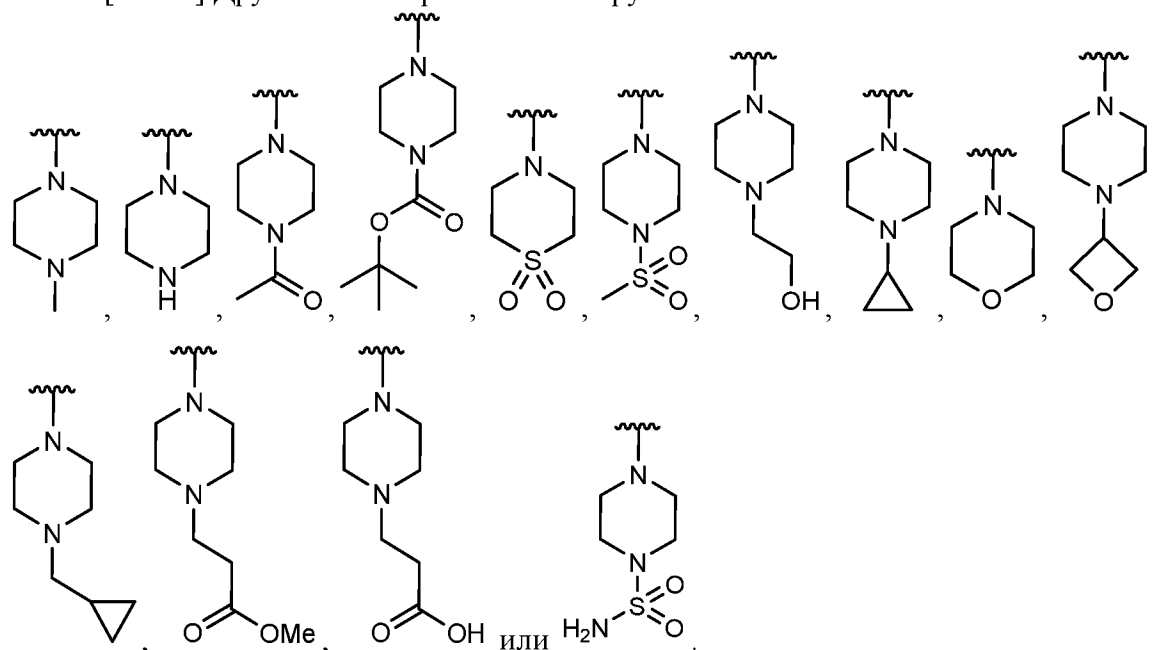
где  $x$  выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и  $R^{9b}$  выбран из группы, содержащей:  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -

алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил и  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $x$  может быть равен 1.  $x$  может быть равен 0.  $R^{9b}$  может быть выбран из группы, содержащей: H,  $C_{1-4}$  алкил,  $C(O)R^{10}$  и  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ . Предпочтительно,  $R^{9b}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил.

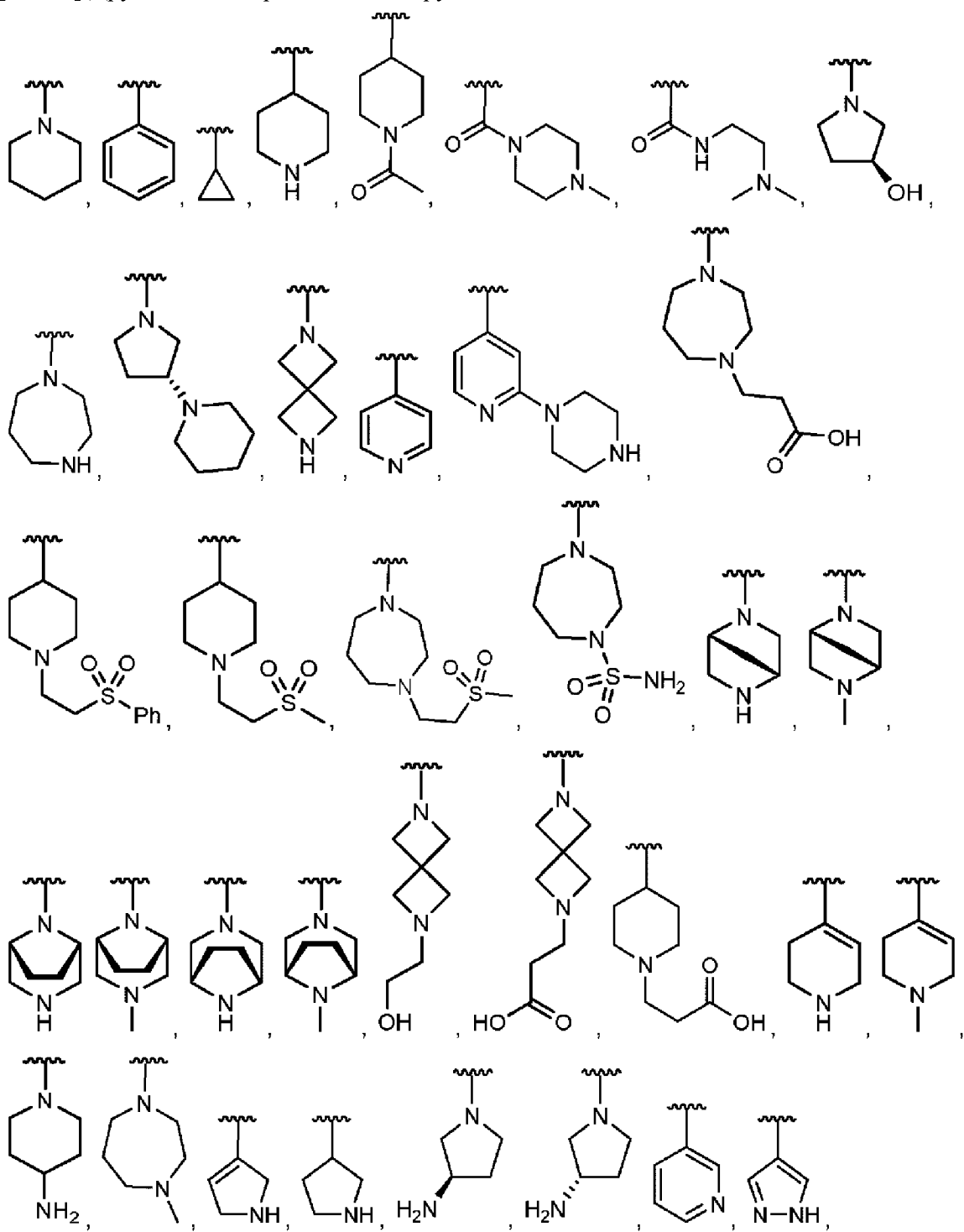
[00113] Иллюстративные  $R^5$  группы включают:



[00114] Другие иллюстративные  $R^5$  группы включают:



[00115] Другие иллюстративные  $R^5$  группы включают:



[illegible]

[00117] R<sup>6</sup> может представлять собой H. R<sup>6</sup> может представлять собой -C<sub>1-6</sub> алкил, например, метил, этил, пропил.

[00118]  $R^7$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: Н и  $C_1$ - $C_6$ -алкил. Может быть, что  $R^7$  представляет собой Н. Может быть, что  $R^7$  представляет собой  $-C_{1-6}$  алкил, например, метил, этил, пропил.

[00119]  $R^8$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил.  $R^8$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 6-членный гетероарил.  $R^8$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, 5- или 6-членного гетероциклоалкил, фенил и 6-членный гетероарил; где  $R^8$  необязательно замещен, где это химически возможно, одной или несколькими  $R^{8c}$  группами.

[00120]  $R^8$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, где  $R^8$  необязательно замещен, где это химически возможно, одной или несколькими  $R^{8c}$  группами.  $R^8$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил.  $R^8$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ , 5- или 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; где  $R^8$  необязательно замещен, где это химически возможно, одной или несколькими  $R^{8c}$  группами.  $R^8$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ , фенил и 6-членный гетероарил.  $R^8$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано и  $-NR^6R^7$ .

[00121]  $R^{8a}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано и  $-NR^6R^7$ .

[00122]  $R^{8b}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил,  $-OR^a$ , циано и  $-NR^aR^b$ .

[00123]  $R^{8c}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из: галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $NR^6R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ .

[00124]  $R^9$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей:  $=O$ ,  $=S$ , галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^6$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-SR^6$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$

циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил C<sub>2-6</sub>-алкинил и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup>; где R<sup>9a</sup> может быть выбран из OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>Ph, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup> и циклопропил.

[00125] R<sup>9</sup> может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: =O, =S, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, -OR<sup>10</sup>, циано, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup>. R<sup>9</sup> может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: =O, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил, -OR<sup>10</sup>, циано, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup>.

[00126] R<sup>9</sup> может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: =O, =S, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, -OR<sup>6</sup>, циано, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>6</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup>. R<sup>9</sup> может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: =O, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил, -OR<sup>6</sup>, циано, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>6</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup>.

[00127] R<sup>9a</sup> может быть независимо выбран, в каждом случае, из OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>Ph, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил и циклопропил. R<sup>9a</sup> может быть независимо выбран, в каждом случае, из OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>Ph, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и циклопропил.

[00128] R<sup>9a</sup> может быть независимо выбран, в каждом случае, из OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>Ph, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup> и циклопропил. R<sup>9a</sup> может быть независимо выбран, в каждом случае, из OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, S(O)<sub>2</sub>Ph, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и циклопропил.

[00129] R<sup>9b</sup> может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил C<sub>2-6</sub>-алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup> и CH<sub>2</sub>-циклопропил. R<sup>9b</sup> может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>10</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup> и CH<sub>2</sub>-циклопропил. R<sup>9b</sup> может быть выбран из группы, содержащей: H, C<sub>1-4</sub> алкил, C(O)R<sup>10</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup> и CH<sub>2</sub>-циклопропил. R<sup>9b</sup> может представлять собой H. R<sup>9b</sup> может представлять собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, например, метил, этил, пропил. R<sup>9b</sup> может представлять собой C(O)R<sup>10</sup>, например, C(O)Me, C(O)Et. R<sup>9b</sup> может представлять собой C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup>, например, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>9a</sup>. R<sup>9b</sup> может представлять собой CH<sub>2</sub>-циклопропил.

[00130] R<sup>9b</sup> может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил C<sub>2-6</sub>-алкинил, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкилен-R<sup>9a</sup> и CH<sub>2</sub>-циклопропил. R<sup>9b</sup> может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, -

$S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил.  $R^{9b}$  может быть выбран из группы, содержащей: H,  $C_{1-4}$  алкил,  $C(O)R^6$ ,  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил.  $R^{9b}$  может представлять собой H.  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_1-C_4$ -алкил, например, метил, этил, пропил.  $R^{9b}$  может представлять собой  $C(O)R^6$ , например,  $C(O)Me$ ,  $C(O)Et$ .  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ , например,  $CH_2CH_2R^{9a}$ ,  $CH_2CH_2CH_2R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может представлять собой  $CH_2$ -циклопропил.

[00131]  $R^{9b}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей:  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил,  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил.  $R^{9b}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей:  $C_1-C_4$ -алкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил.  $R^{9b}$  может быть выбран из группы, содержащей:  $C_{1-4}$  алкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$  и  $CH_2$ -циклопропил.  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_1-C_4$ -алкил, например, метил, этил, пропил.  $R^{9b}$  может представлять собой  $C(O)R^{10}$ , например,  $C(O)Me$ ,  $C(O)Et$ .  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ , например,  $CH_2CH_2R^{9a}$ ,  $CH_2CH_2CH_2R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может представлять собой  $CH_2$ -циклопропил.

[00132]  $R^{9b}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: H,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил и  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: H,  $C_1-C_4$ -алкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил и  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может быть выбран из группы, содержащей: H,  $C_{1-4}$  алкил,  $C(O)R^{10}$  и  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может представлять собой H.  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_1-C_4$ -алкил, например, метил, этил, пропил.  $R^{9b}$  может представлять собой  $C(O)R^{10}$ , например,  $C(O)Me$ ,  $C(O)Et$ .  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ , например,  $CH_2CH_2R^{9a}$ ,  $CH_2CH_2CH_2R^{9a}$ .

[00133]  $R^{9b}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: H,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил и  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей: H,  $C_1-C_4$ -алкил,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил и  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может быть выбран из группы, содержащей: H,  $C_{1-4}$  алкил,  $C(O)R^6$  и  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может представлять собой H.  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_1-C_4$ -алкил, например, метил, этил, пропил.  $R^{9b}$  может представлять собой  $C(O)R^6$ , например,  $C(O)Me$ ,  $C(O)Et$ .  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_2-C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ , например,  $CH_2CH_2R^{9a}$ ,  $CH_2CH_2CH_2R^{9a}$ .

[00134]  $R^{9b}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей:  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -



алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил и  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из группы, содержащей:  $C_1$ - $C_4$ -алкил,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил и  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может быть выбран из группы, содержащей:  $C_1$ - $C_4$  алкил,  $C(O)R^{10}$  и  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ .  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_1$ - $C_4$ -алкил, например, метил, этил, пропил.  $R^{9b}$  может представлять собой  $C(O)R^{10}$ , например,  $C(O)Me$ ,  $C(O)Et$ .  $R^{9b}$  может представлять собой  $C_2$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ , например,  $CH_2CH_2R^{9a}$ ,  $CH_2CH_2CH_2R^{9a}$ .

[00135]  $R^{10}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10a}$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил и 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклоалкил.  $R^{10}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил и  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10a}$ .  $R^{10}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_4$ -алкил и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{10a}$ . Может быть, что  $R^{10}$  представляет собой H. Может быть, что  $R^{10}$  представляет собой  $-C_{1-4}$  алкил, например, метил, этил, пропил.  $R^{10}$  может представлять собой  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{10a}$ , например,  $-CH_2R^{10a}$ ,  $-CH_2CH_2R^{10a}$  или  $-CH_2CH_2CH_2R^{10a}$ .

[00136]  $R^{10a}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из циклопропила,  $OR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$ ,  $CONR^6R^6$ , фенила, 5- или 6-членного гетероарила и 5- или 6-членного гетероциклоалкила.  $R^{10a}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из циклопропила,  $OR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ .  $R^{10a}$  может быть независимо выбран, в каждом случае, из  $OR^6$ ,  $NR^6R^7$  и  $CO_2R^6$ .

[00137]  $R^{11}$  может представлять собой H.  $R^{11}$  может представлять собой  $-C_{1-6}$  алкил, например, метил, этил, пропил.

[00138]  $R^{12}$  может быть выбран из группы, содержащей: пиперидил, пиперазил, морфолинил и тетрагидропиран, необязательно замещенный по меньшей мере одной  $R^{13}$  группой. Может быть, что  $R^{12}$  представляет собой пиперидил или пиперазил, необязательно замещенный по меньшей мере одной  $R^{13}$  группой.

[00139]  $R^{13}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из:  $=O$ ,  $=S$ , галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^6$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^6$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$  и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{13a}$ , где  $R^{13a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ .  $R^{13}$  может быть независимо, в каждом случае, выбран из:  $=O$ , галогена,  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $-OR^6$ , циано,  $-NR^6R^7$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$  и  $C(O)NR^6R^6$ .

[00140]  $R^{14}$  может представлять собой H.  $R^{14}$  может представлять собой  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{14a}$ , например,  $-CH_2R^{14a}$ ,  $-CH_2CH_2R^{14a}$  или  $-CH_2CH_2CH_2R^{14a}$ .

[00141]  $R^{14a}$  может быть выбран из  $OR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ .  $R^{14a}$  может быть выбран из  $OR^6$ ,  $NR^6R^7$  и  $CO_2R^6$ .  $R^{14a}$  может представлять собой  $OR^6$ , например, OH или OMe.  $R^{14a}$  может представлять собой  $NR^6R^7$ , например,  $NH_2$ ,  $NHMe$  или  $NMe_2$ .  $R^{14a}$  может представлять собой  $CO_2R^6$ , например,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OMe$  или  $C(O)OEt$ .

[00142]  $m$  может быть равен 0.  $m$  может быть равен целому числу, выбранному из 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7.  $m$  может быть равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 и 4.  $m$  может быть равен целому числу, выбранному из 0, 1 и 2. Предпочтительно, однако,  $m$  равен 0 или

1.

[00143]  $n$  может быть равен 0. Предпочтительно, однако,  $n$  равен целому числу, выбранному из 1, 2, 3 и 4.  $n$  может быть равен целому числу, выбранному из 1, 2 и 3.  $n$  может быть равен 0 или 1.  $n$  может быть равен 1.

[00144]  $n_1$  может быть равен 0.  $n_1$  может быть равен целому числу, выбранному из 1 и 2.  $n_1$  может быть равен 1.

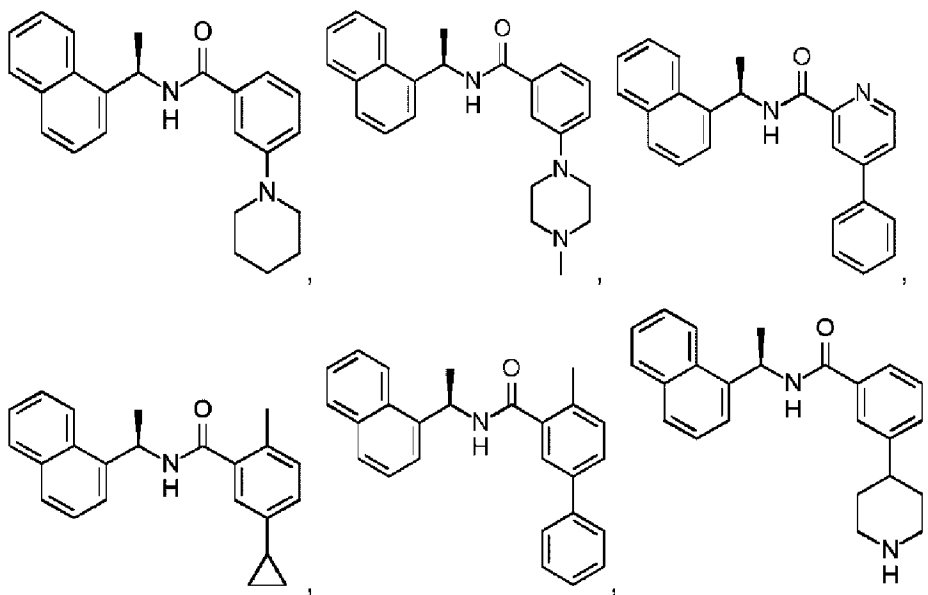
[00145]  $r$  может быть равен 0.  $r$  может быть равен целому числу, выбранному из 1, 2, 3, 4 и 5.  $r$  может быть равен целому числу, выбранному из 0, 1 и 2. Предпочтительно, однако,  $r$  равен 0 или 1.

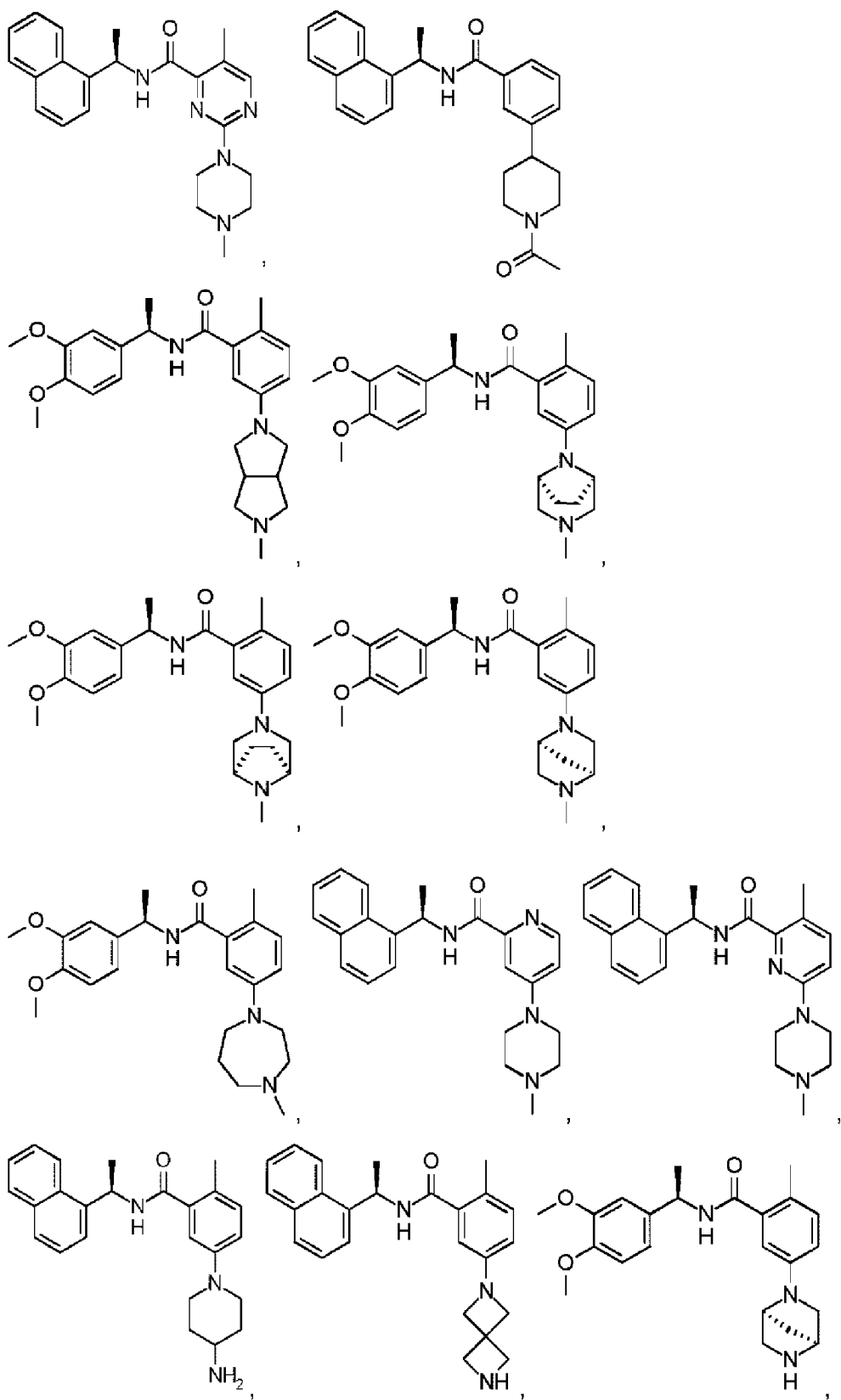
[00146]  $q$  может быть равен 0.  $q$  может быть равен целому числу, выбранному из 1, 2, 3 и 4.  $q$  может быть равен целому числу, выбранному из 0, 1 и 2. Предпочтительно, однако,  $q$  равен 0 или 1.

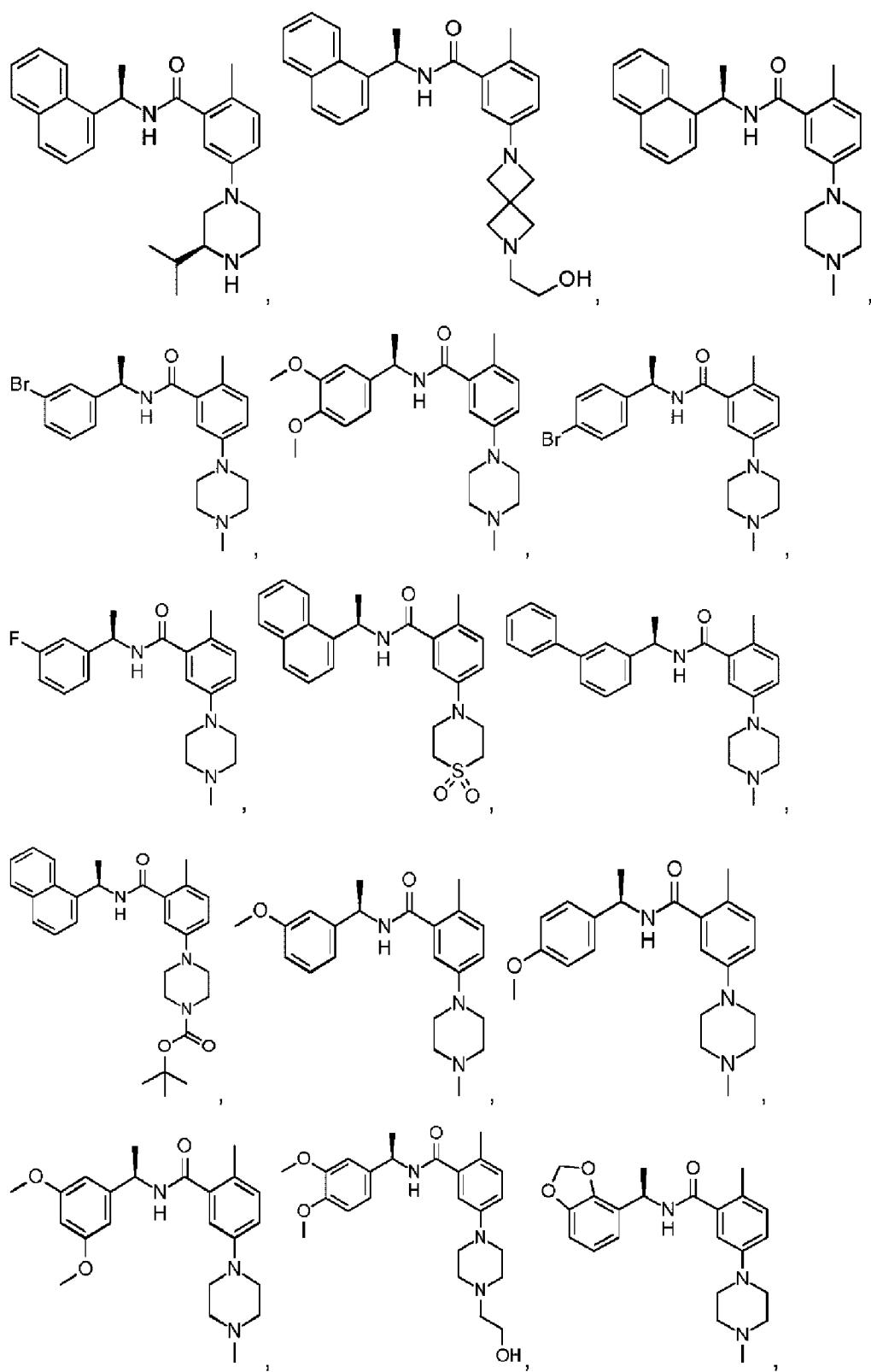
[00147]  $x$  может быть равен 0, 1, 2 или 3.  $x$  может быть равен 0.  $x$  может быть равен 1.  $x$  может быть равен 2.  $x$  может быть равен 3.

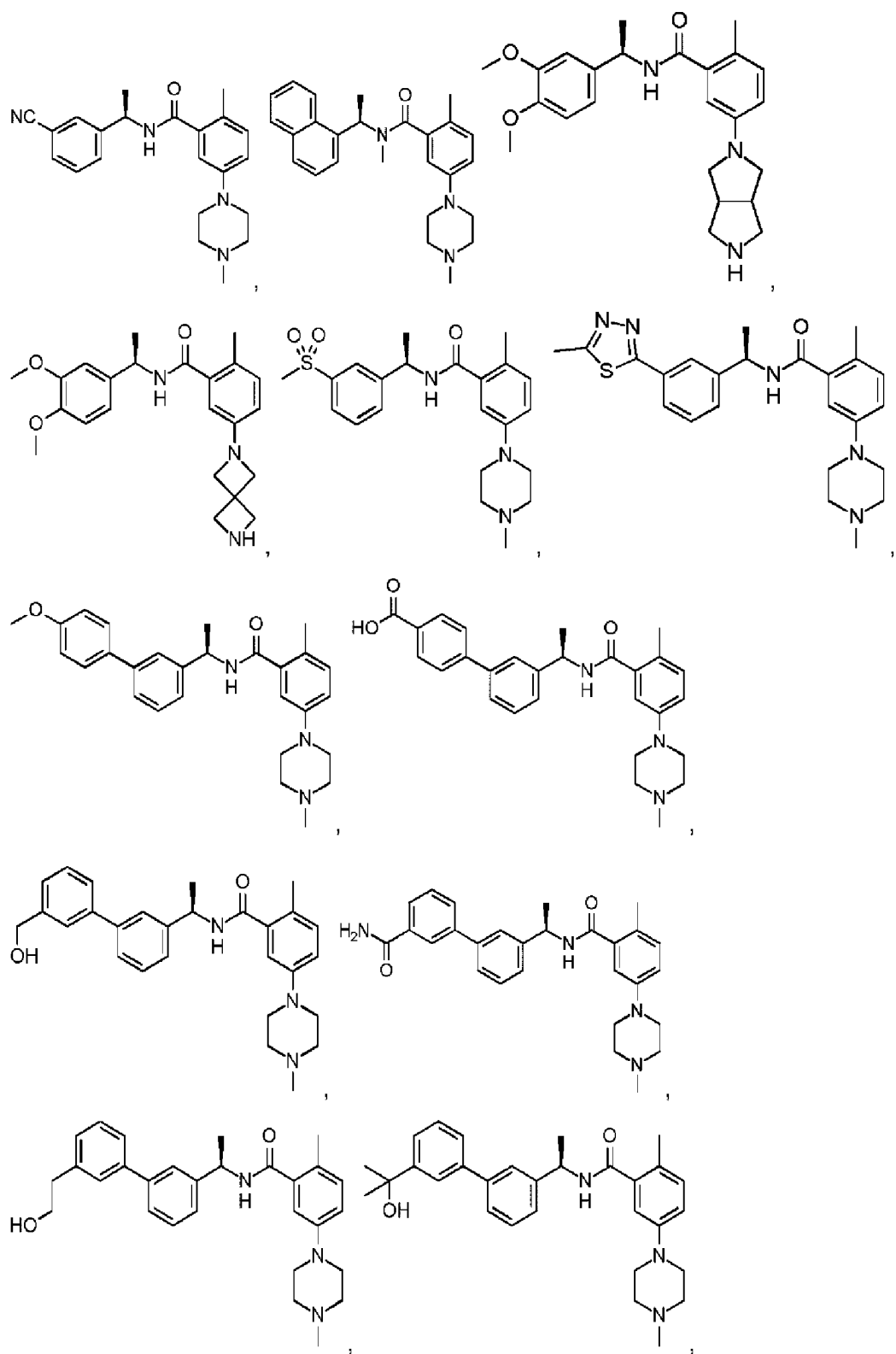
[00148]  $y$  может быть равен 0, 1, 2 или 3.  $y$  может быть равен 0.  $y$  может быть равен 1.  $y$  может быть равен 2.  $y$  может быть равен 3.

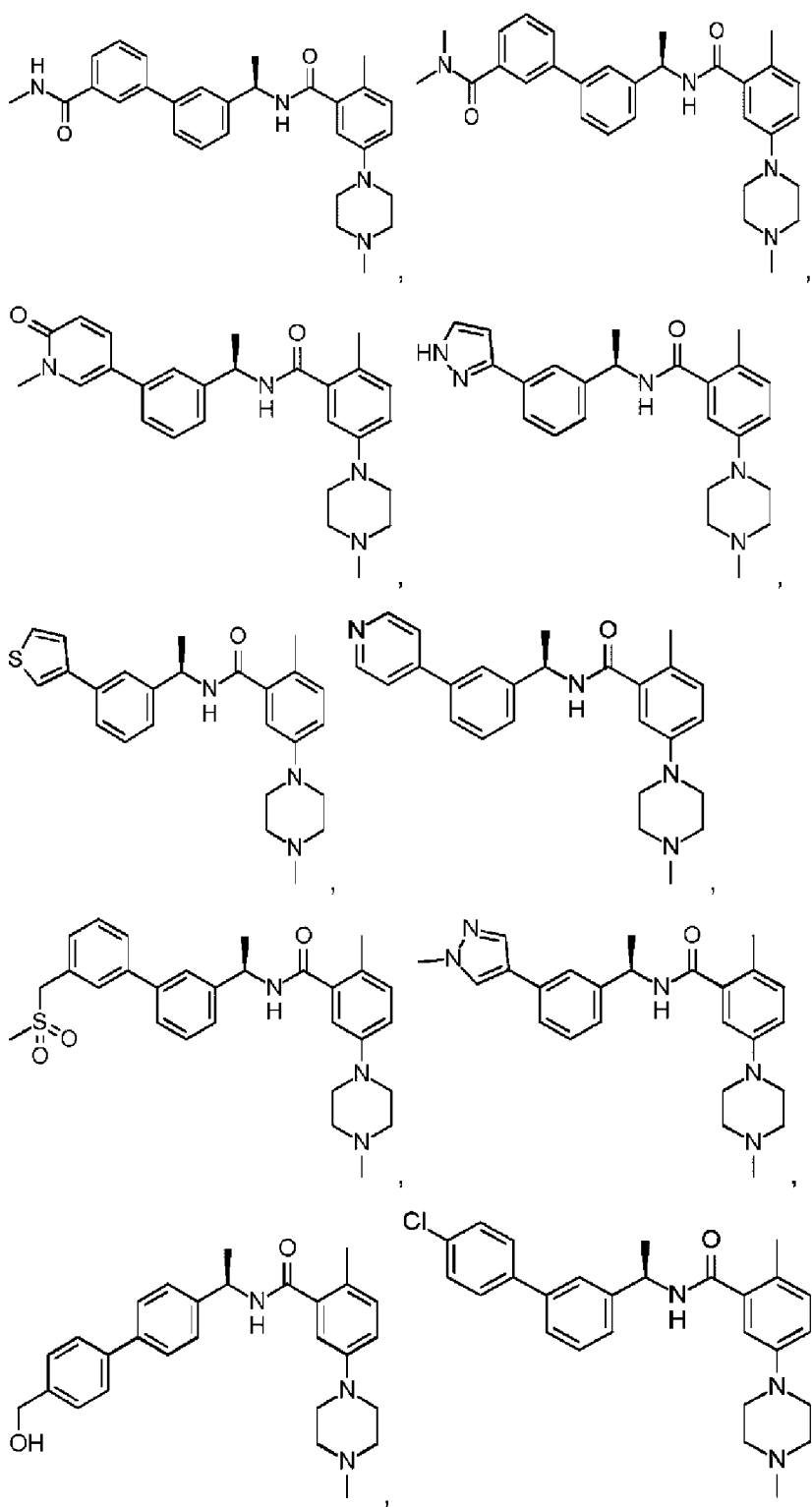
[00149] Соединения формулы (I) могут быть выбраны из:

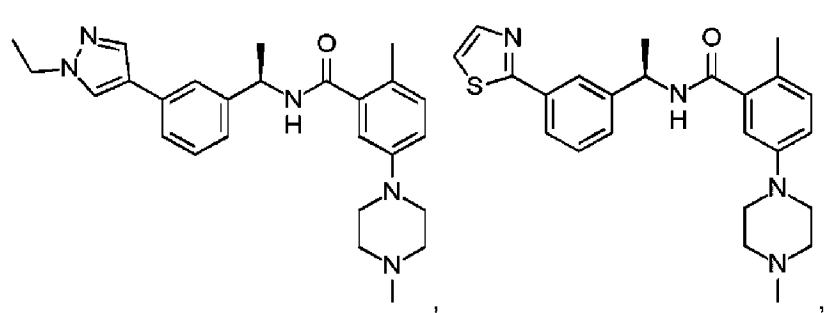
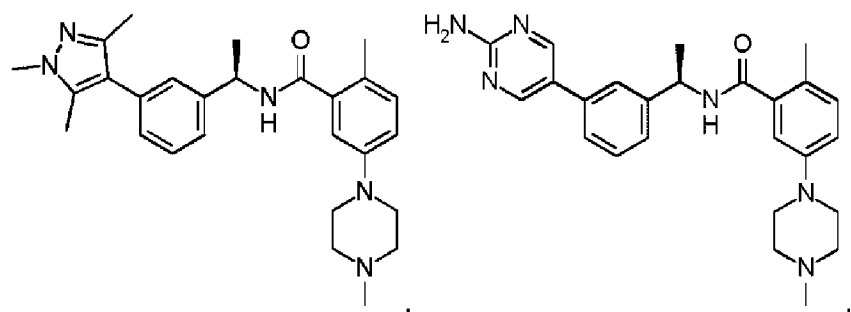
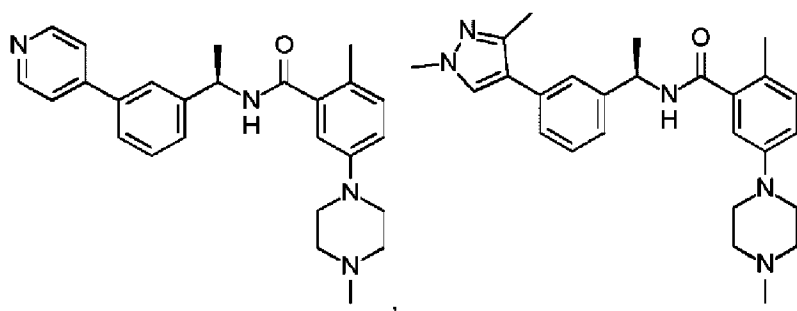
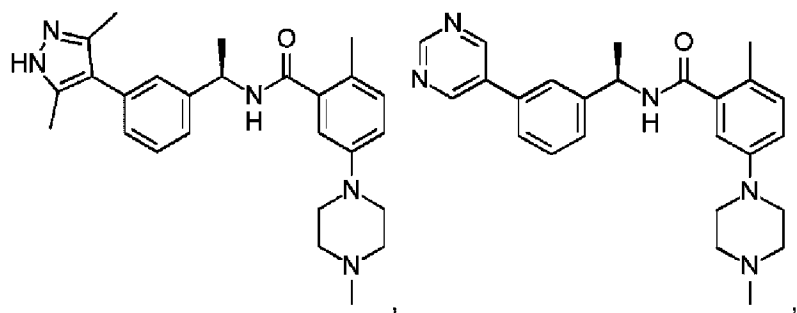
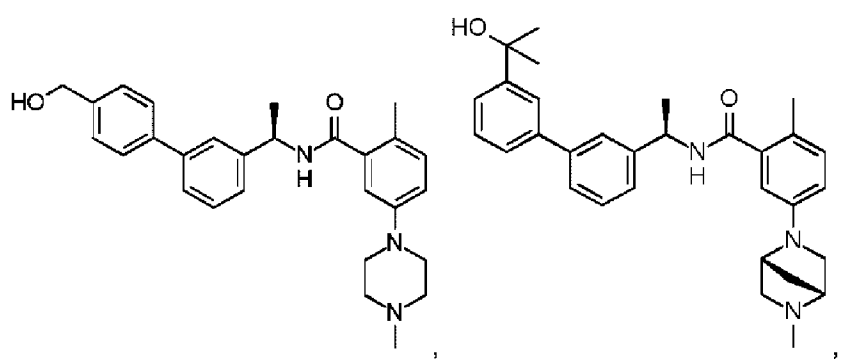


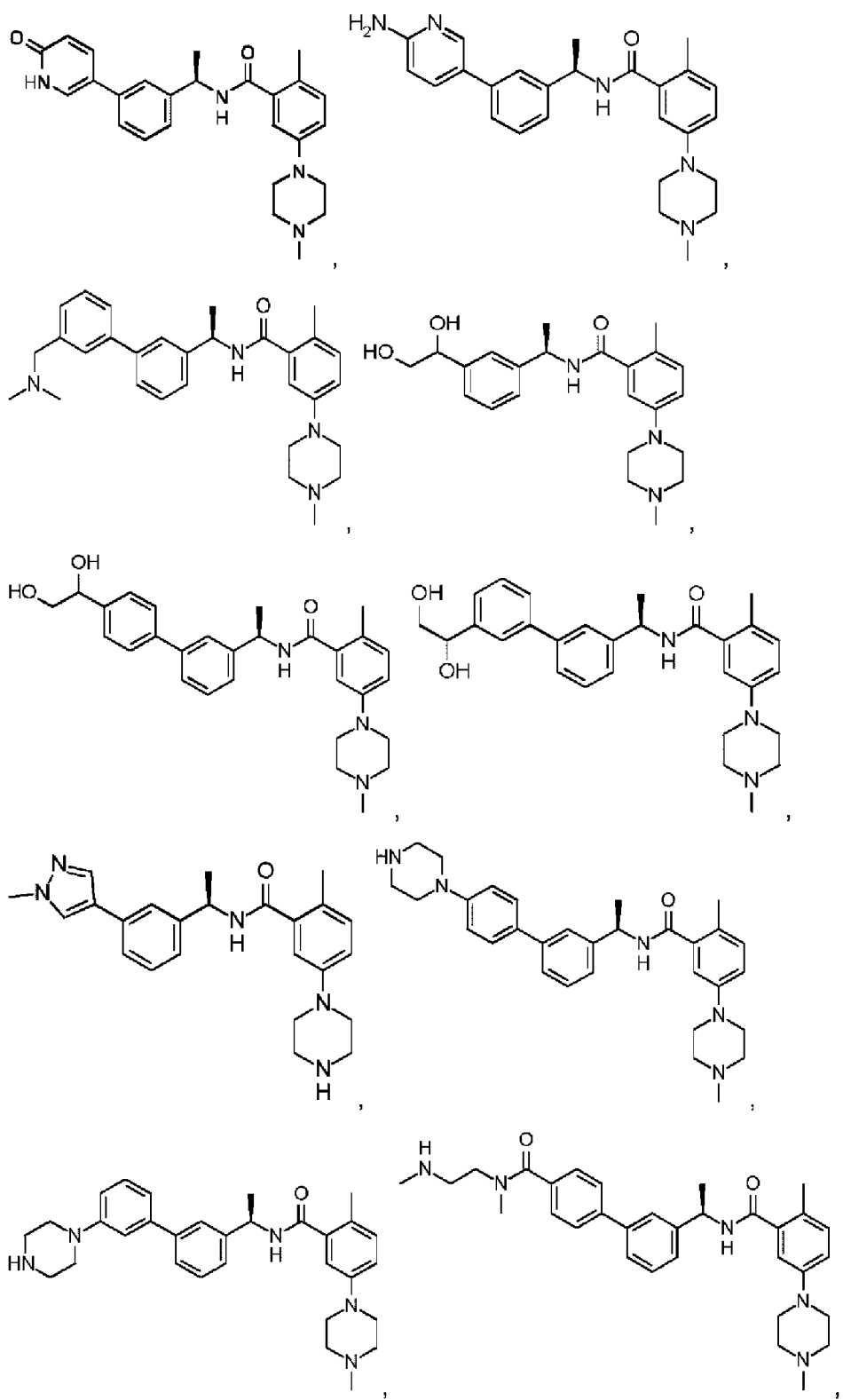




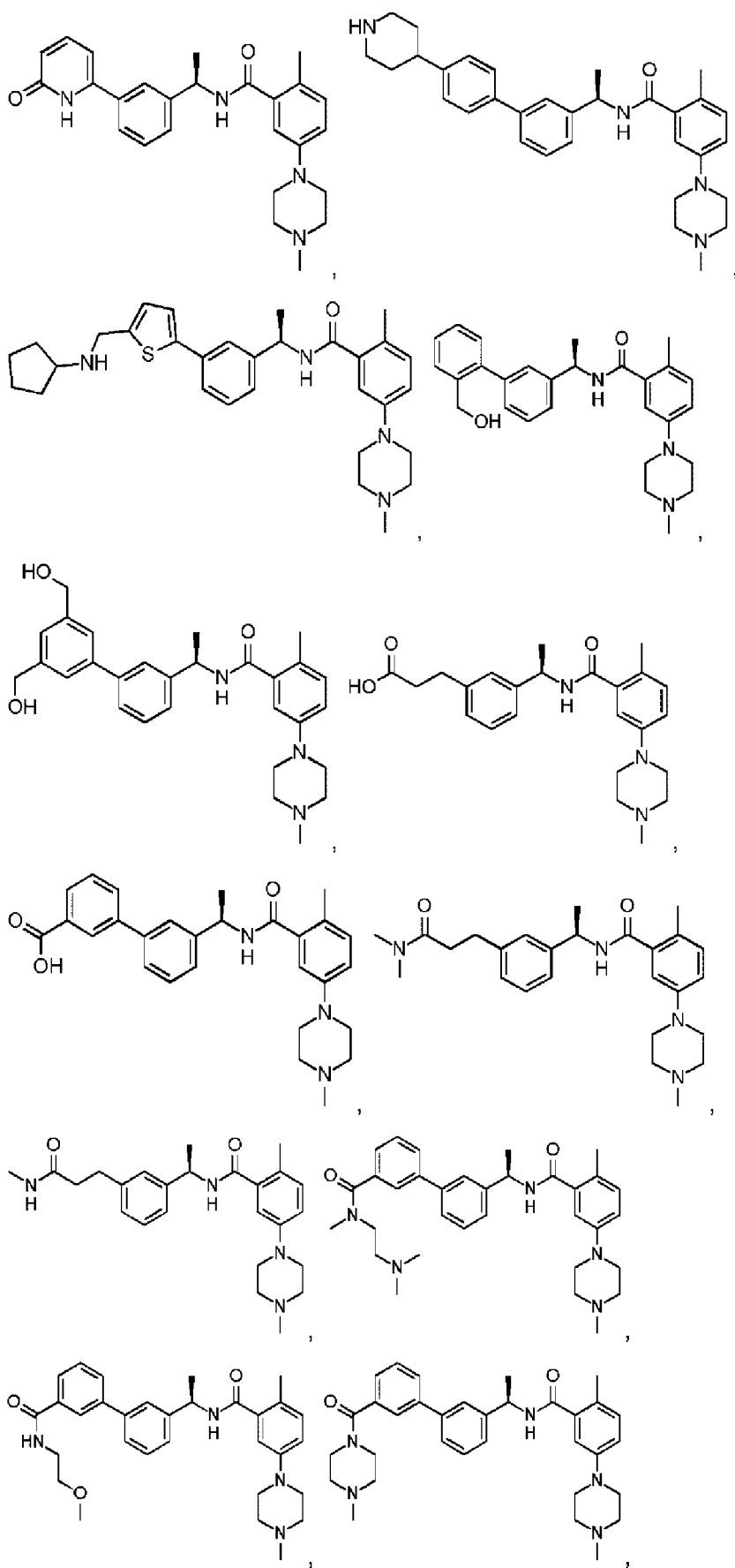


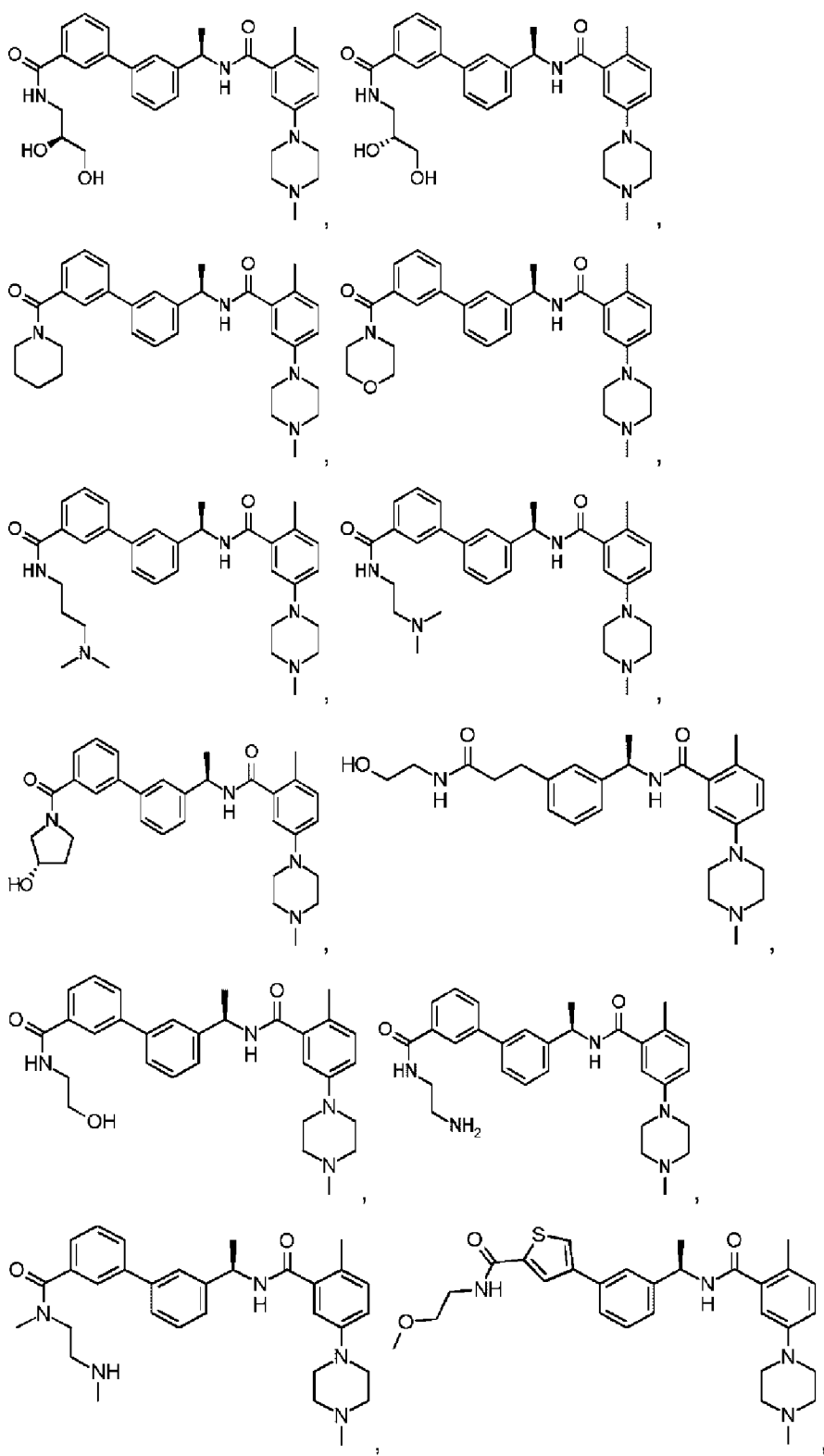


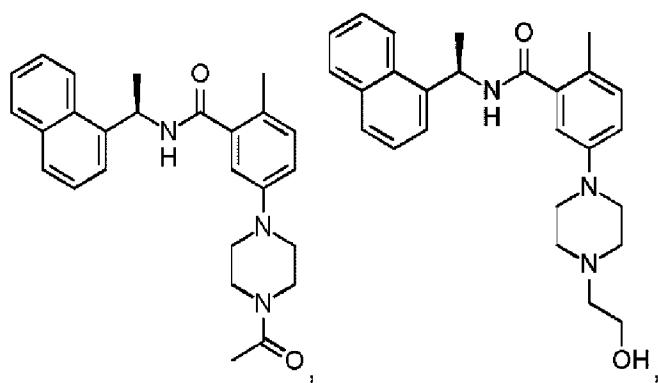
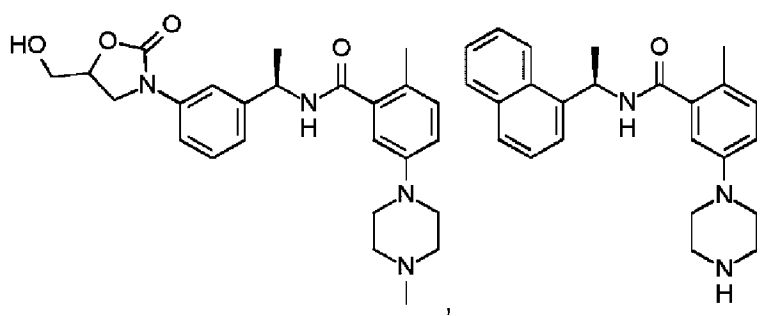
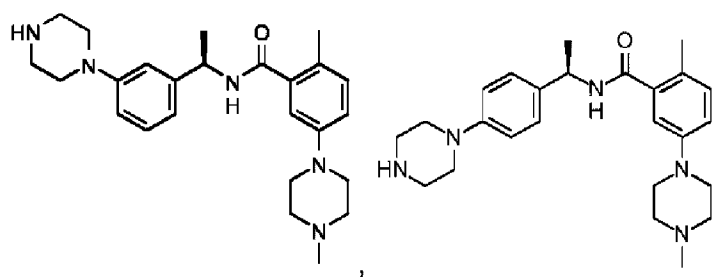
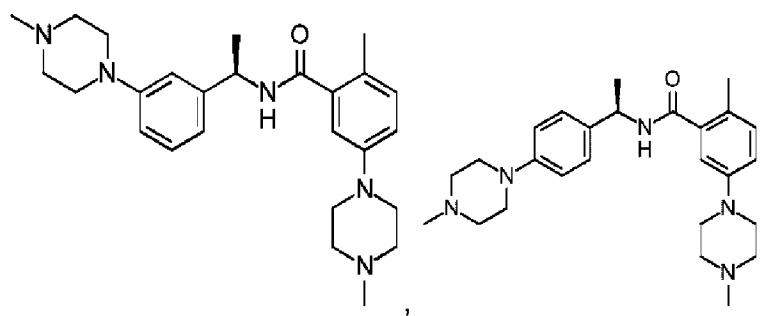
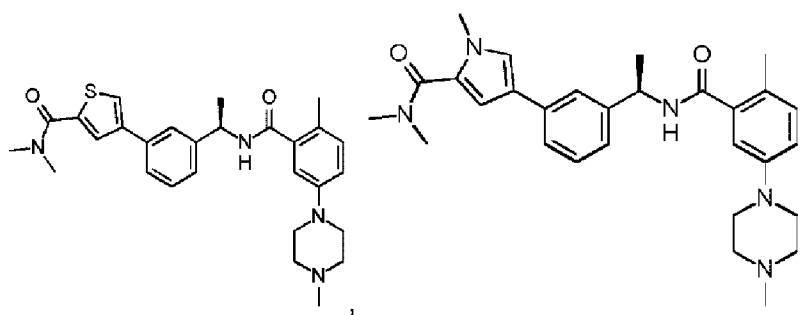


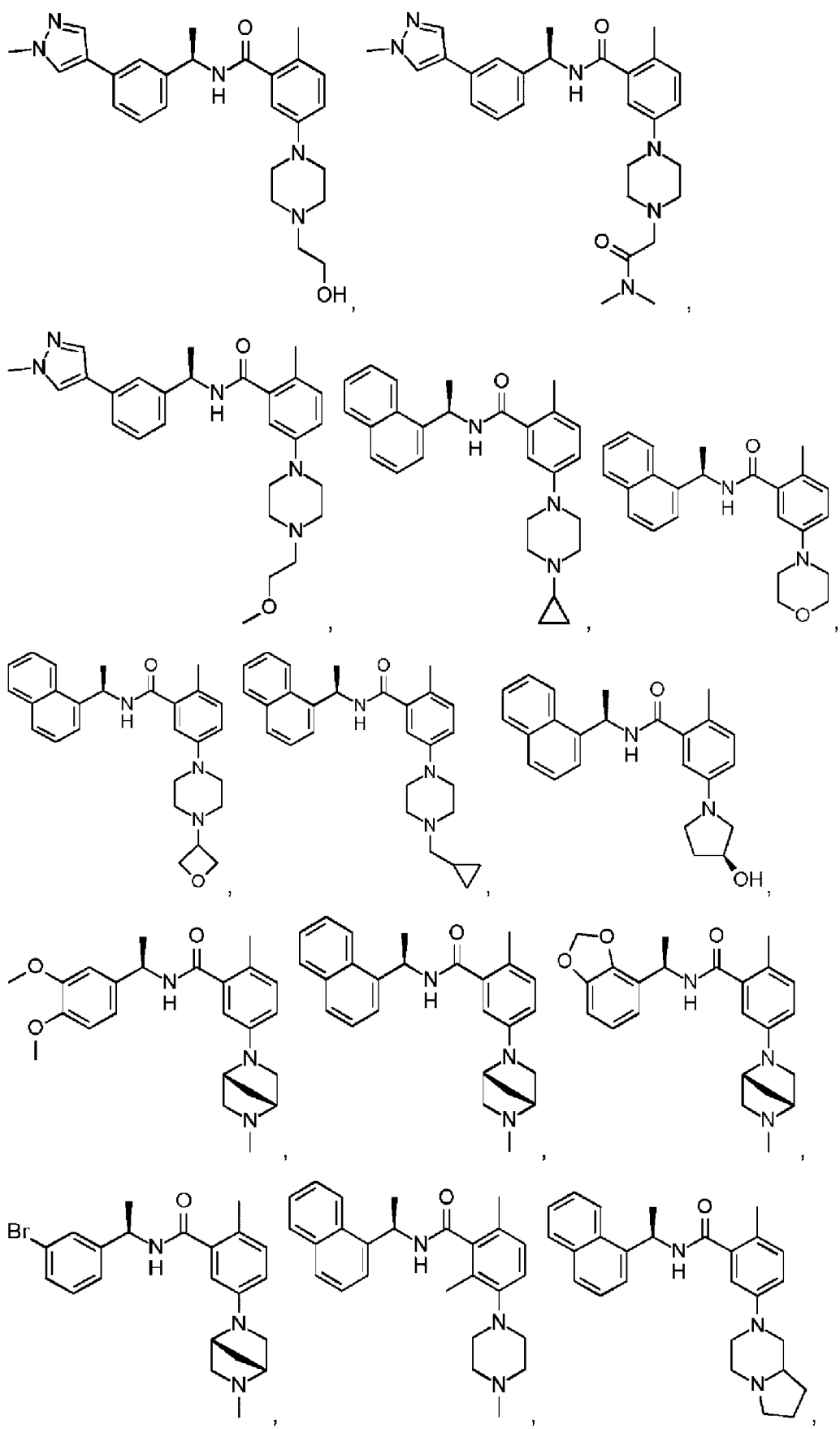


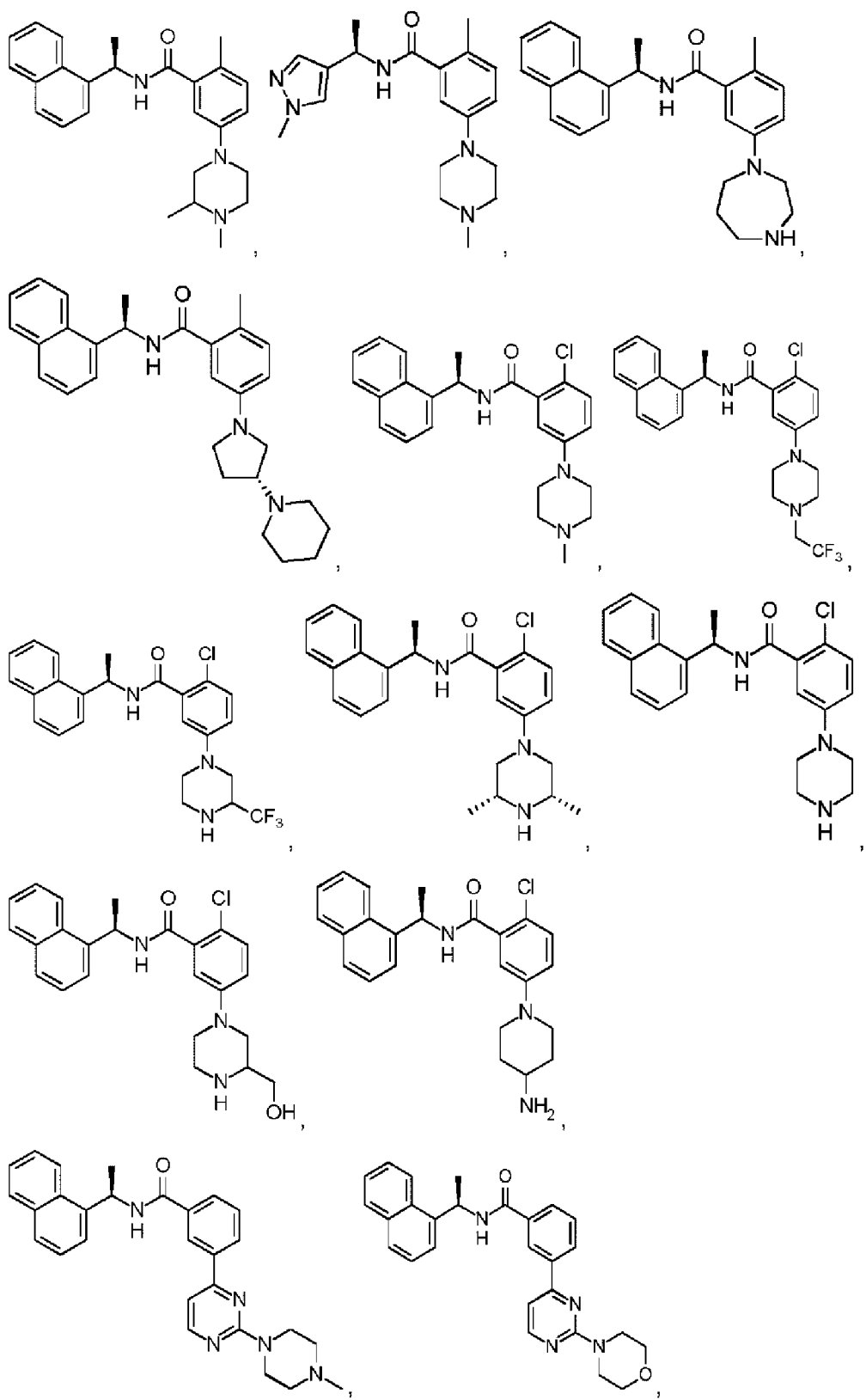


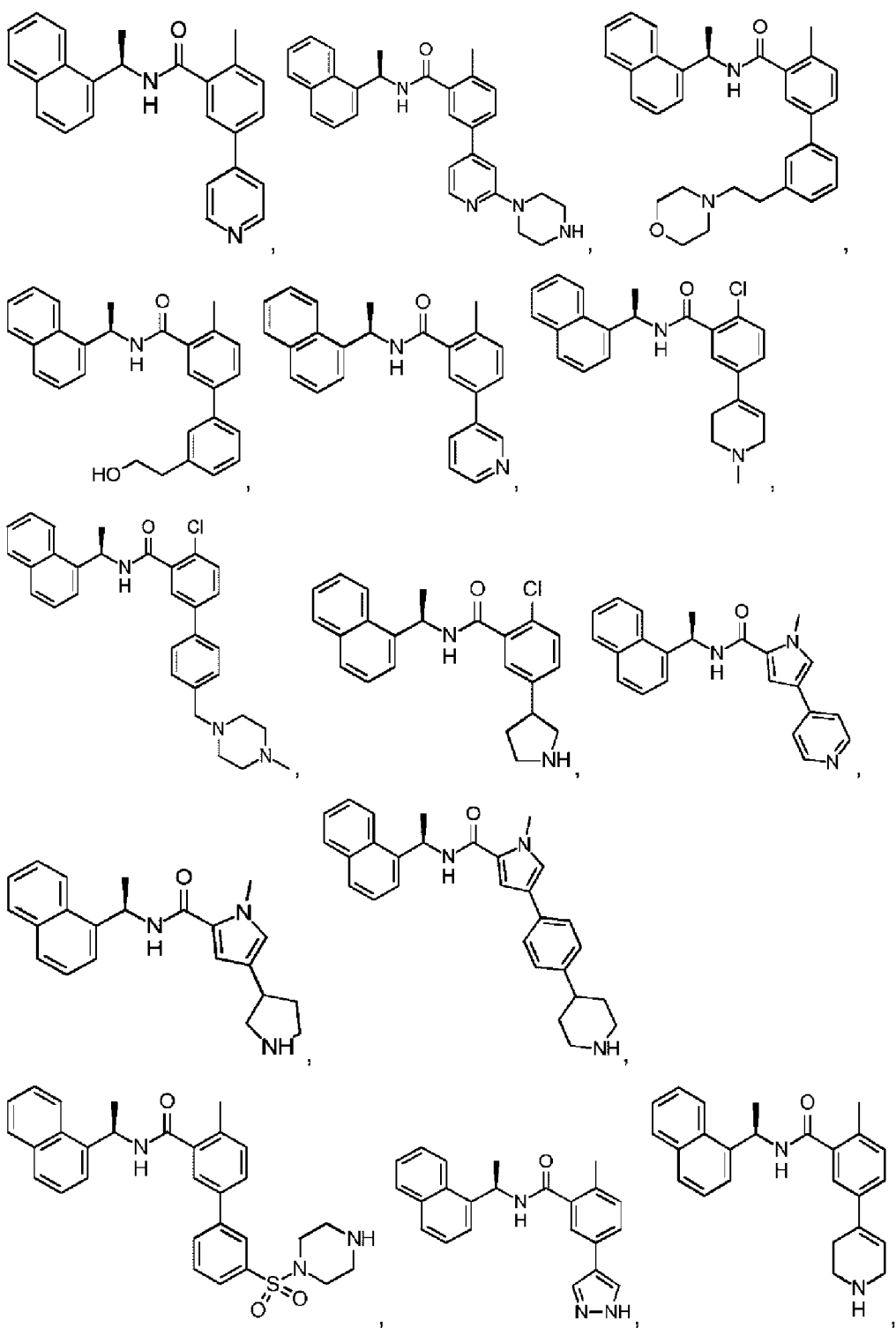


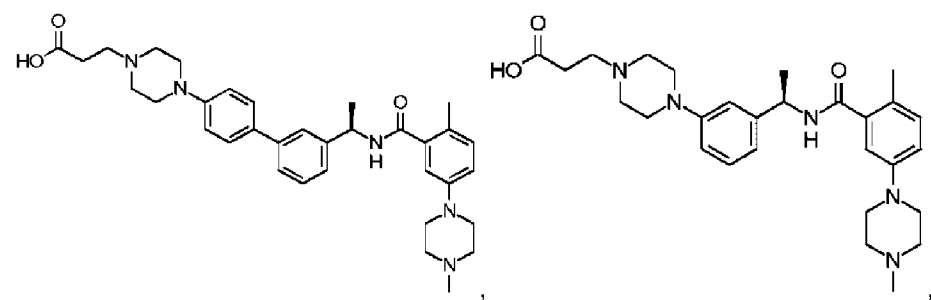
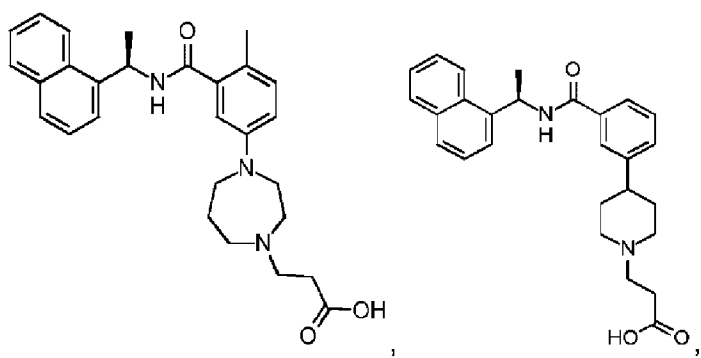
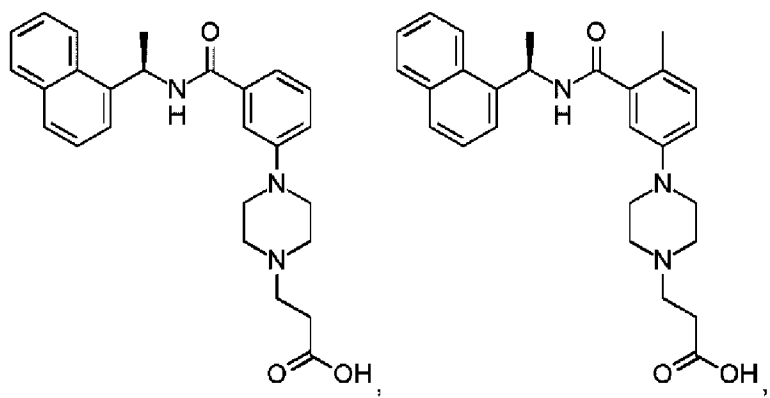
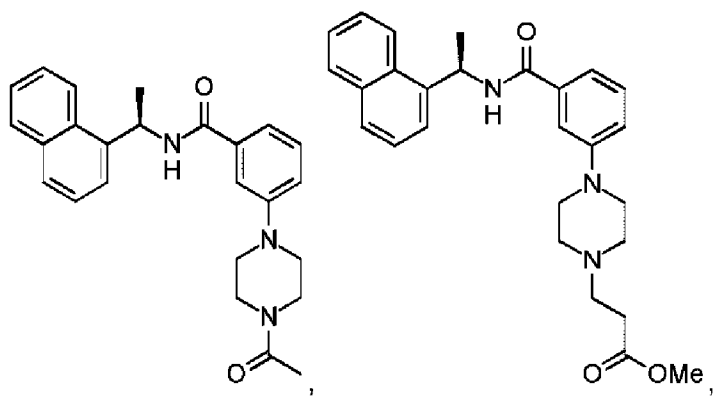
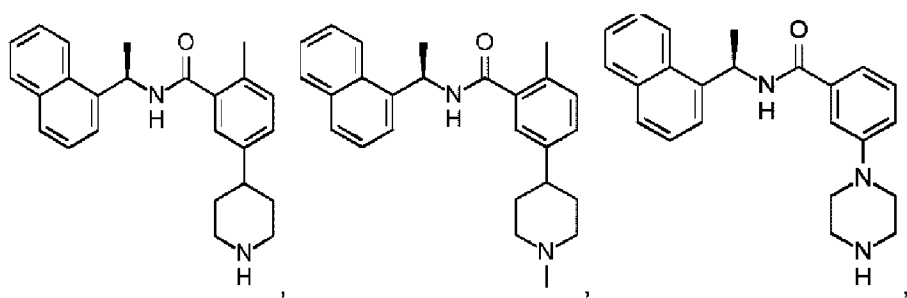


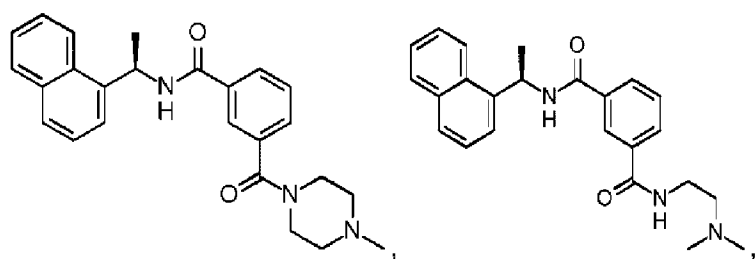
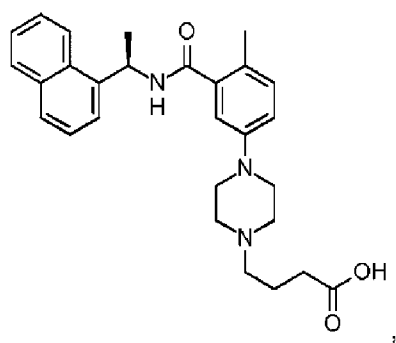
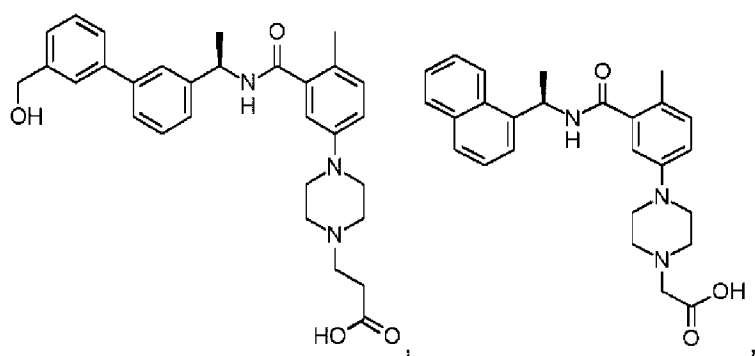
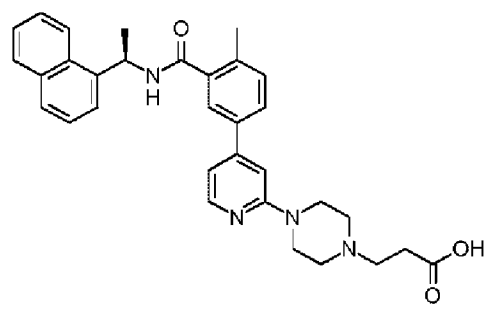
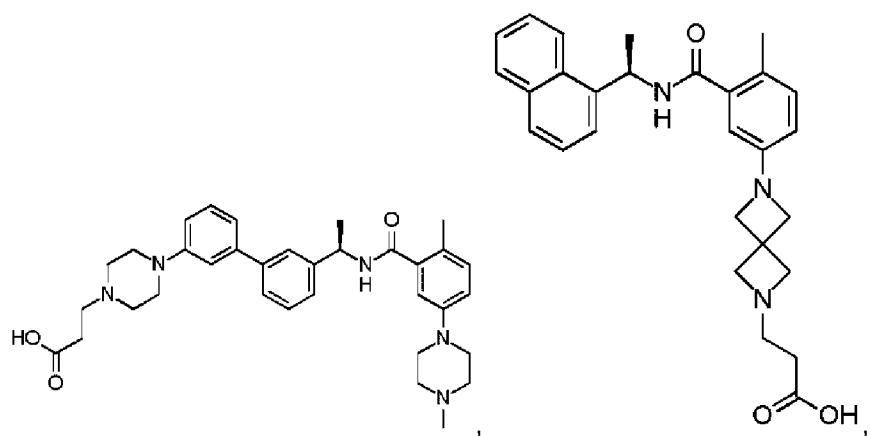




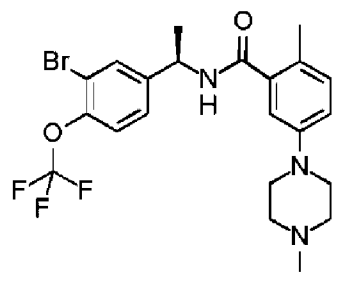
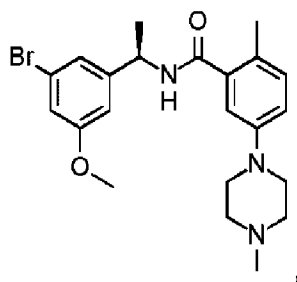
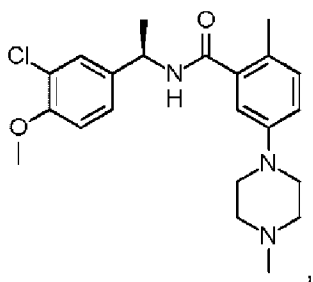
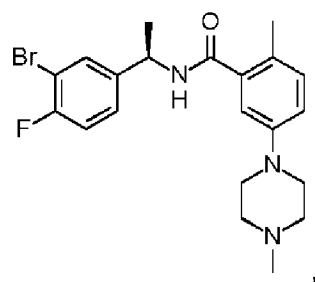
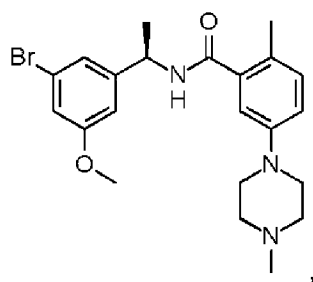
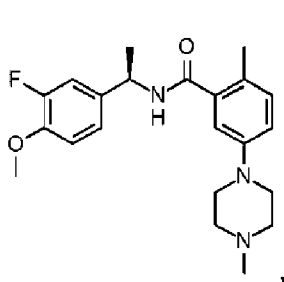
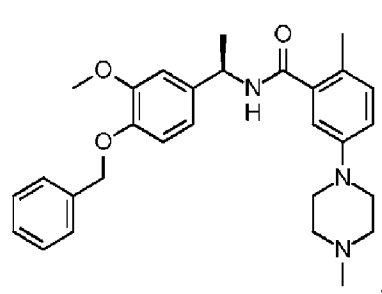
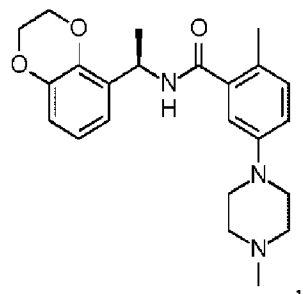
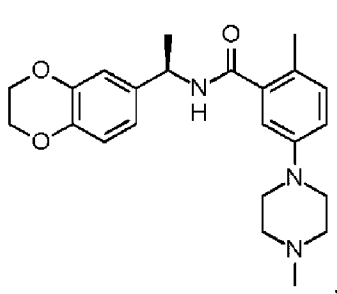
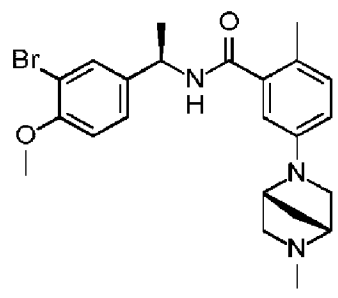
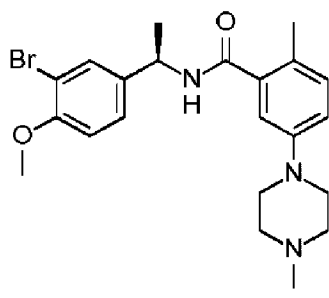
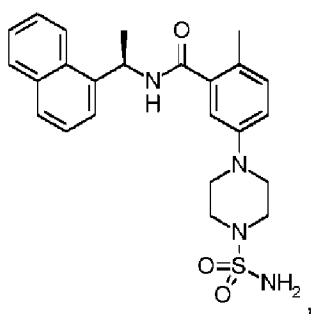
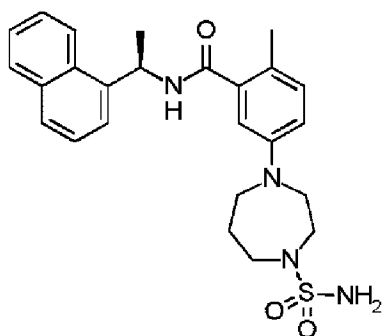
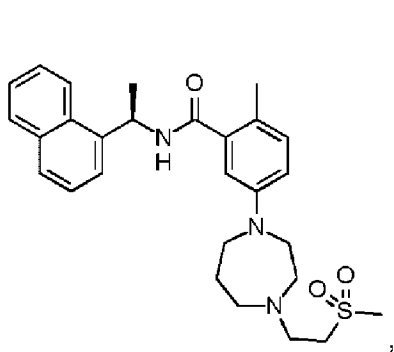
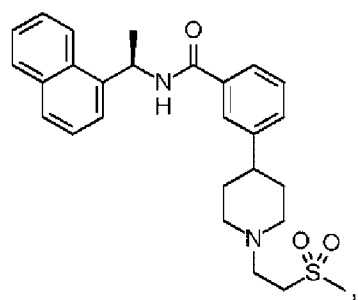
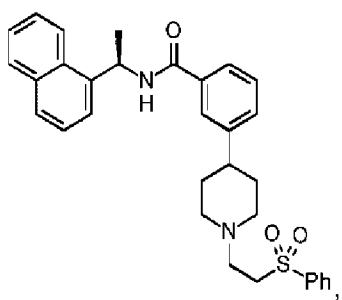


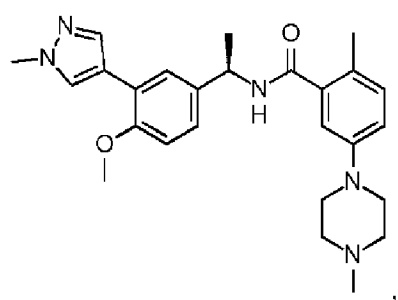
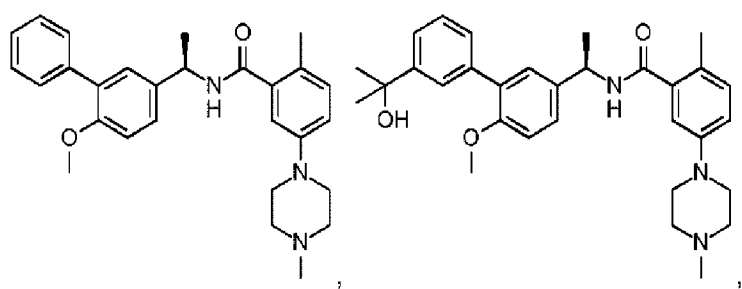
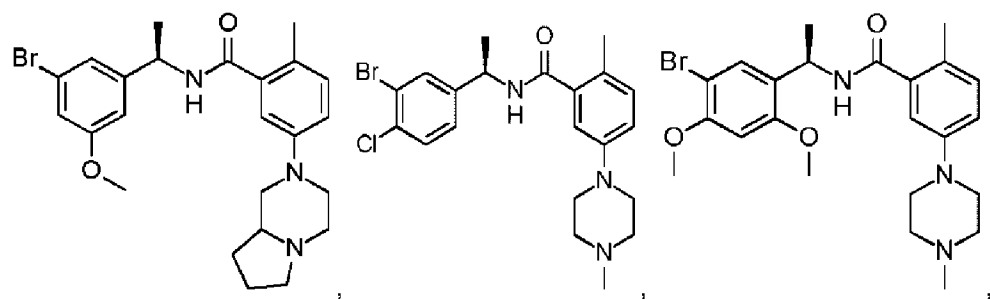
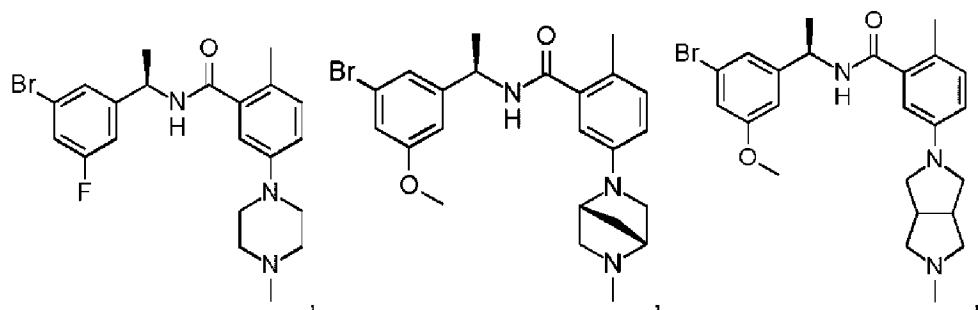
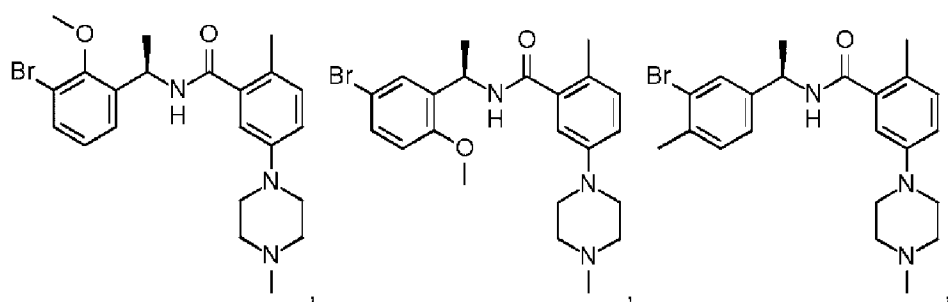
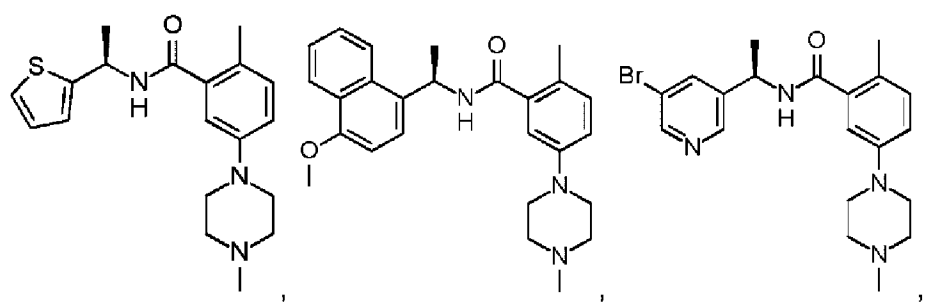


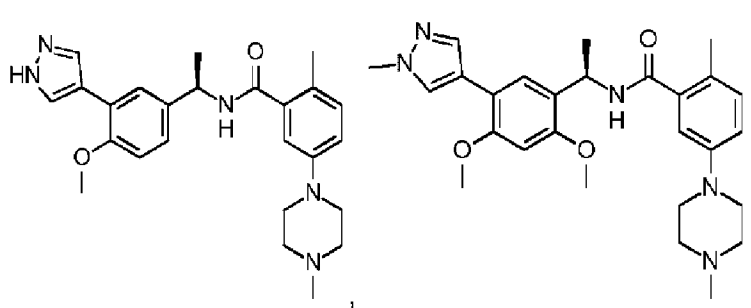
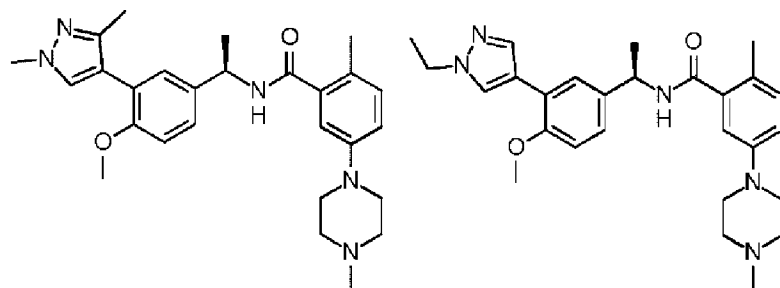
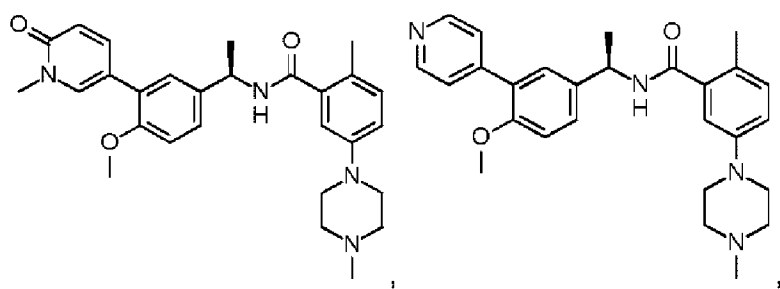
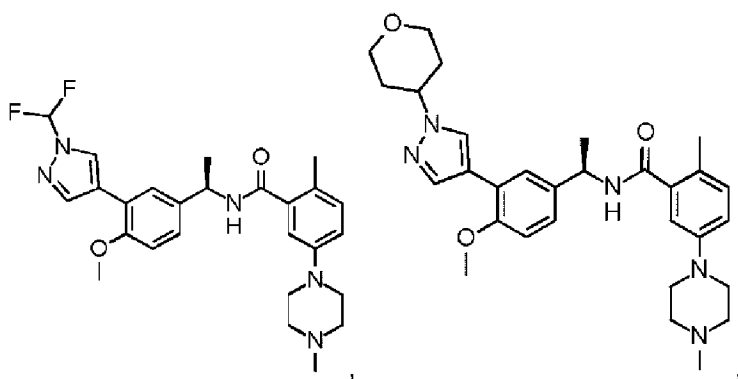
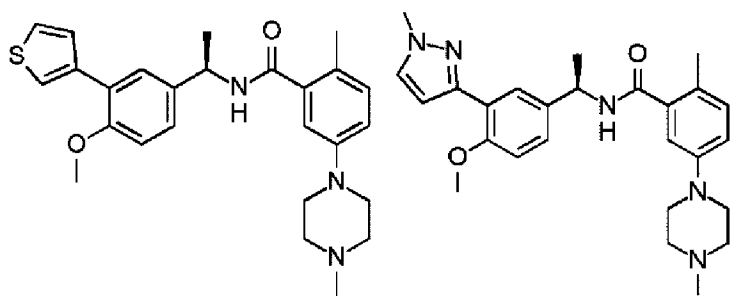


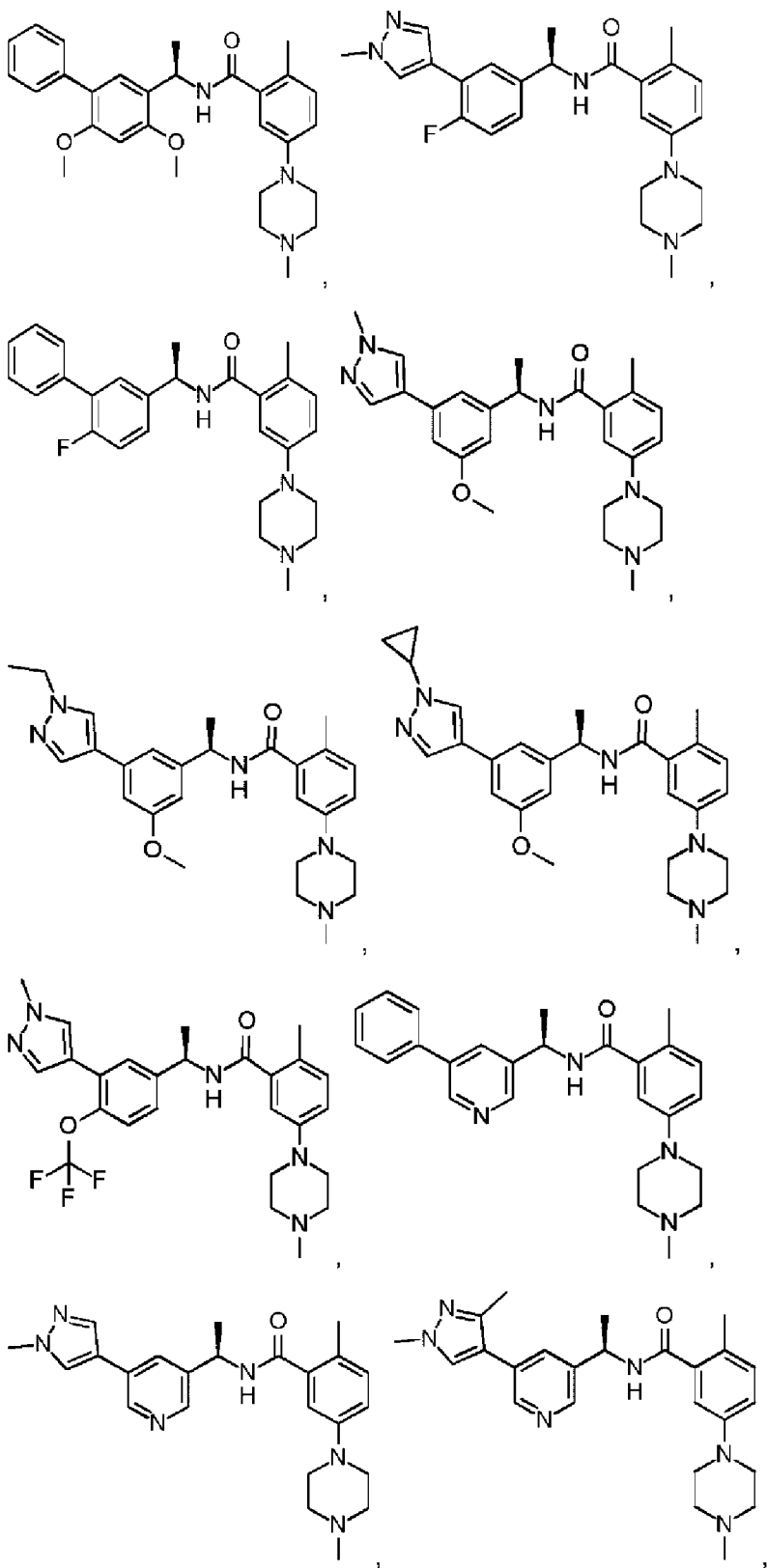


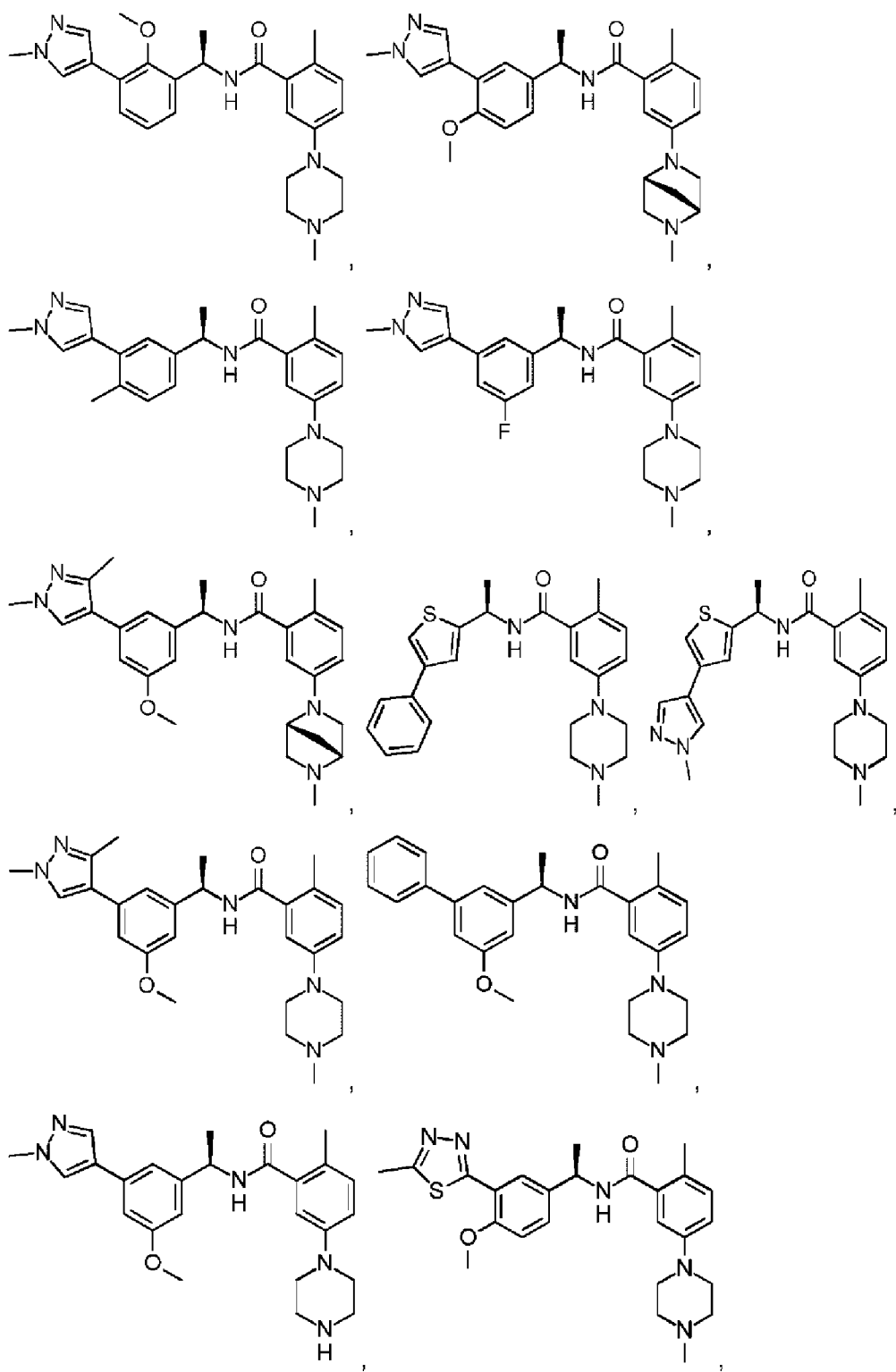


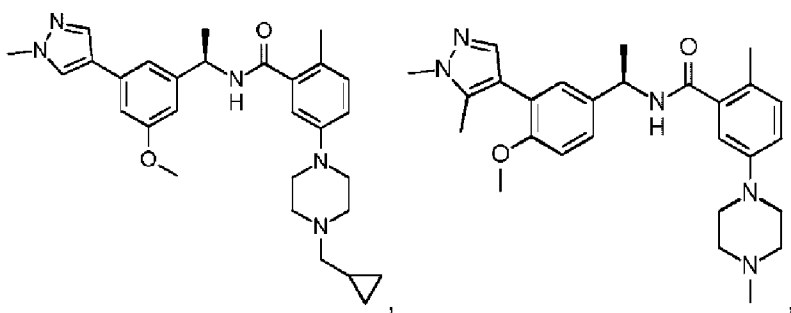
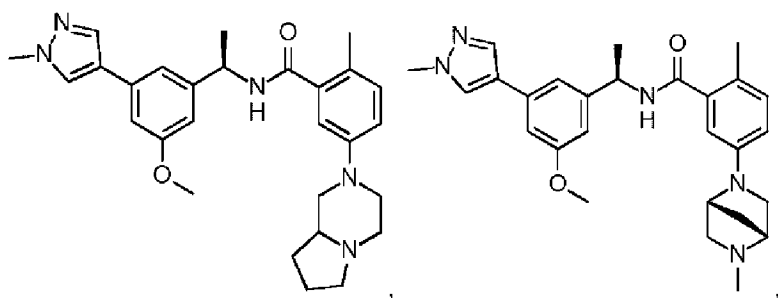
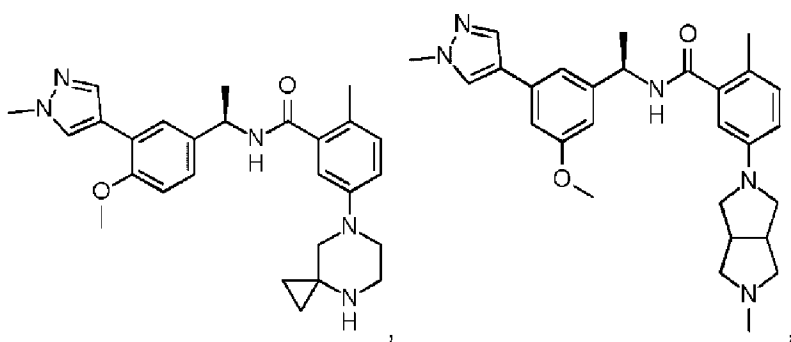
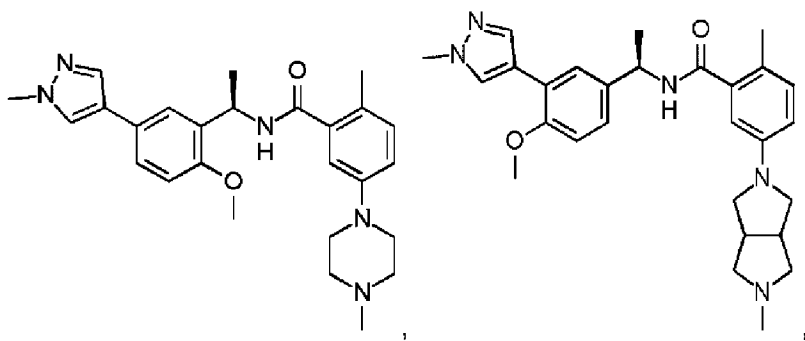
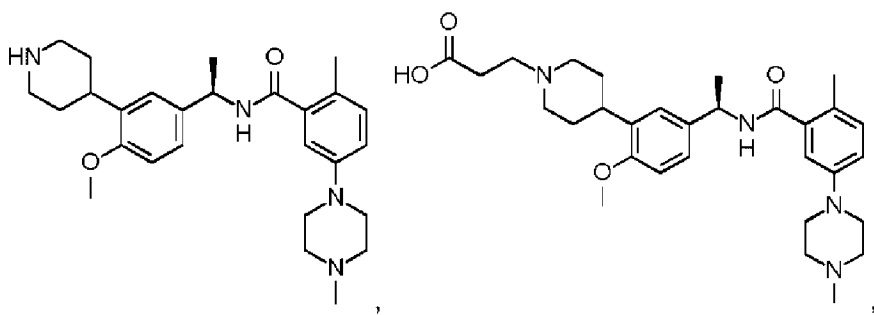


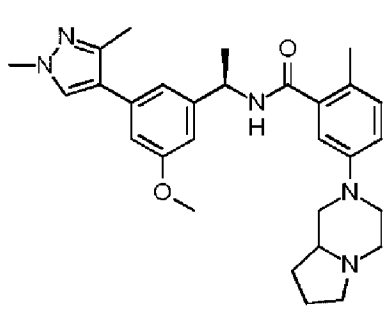
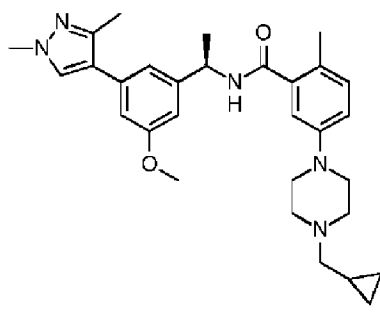
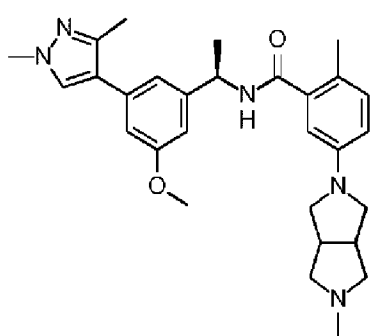
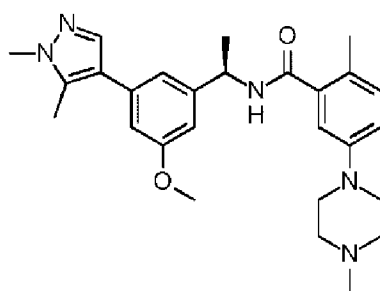
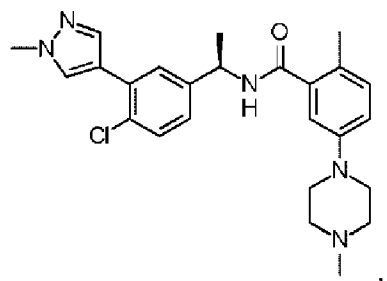
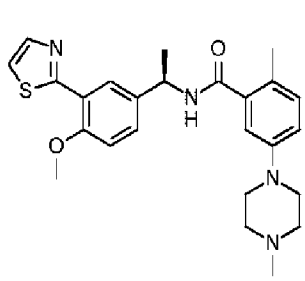
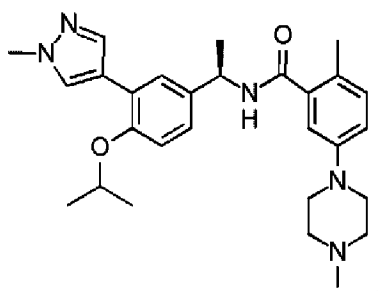
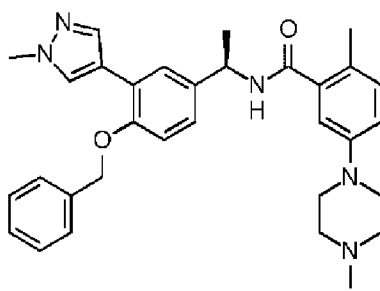
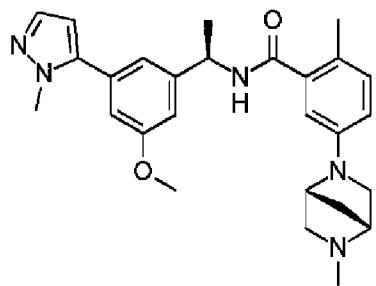
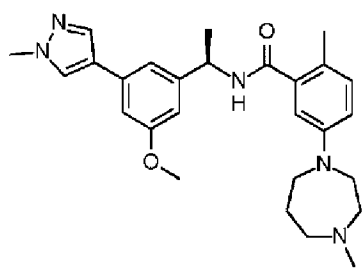






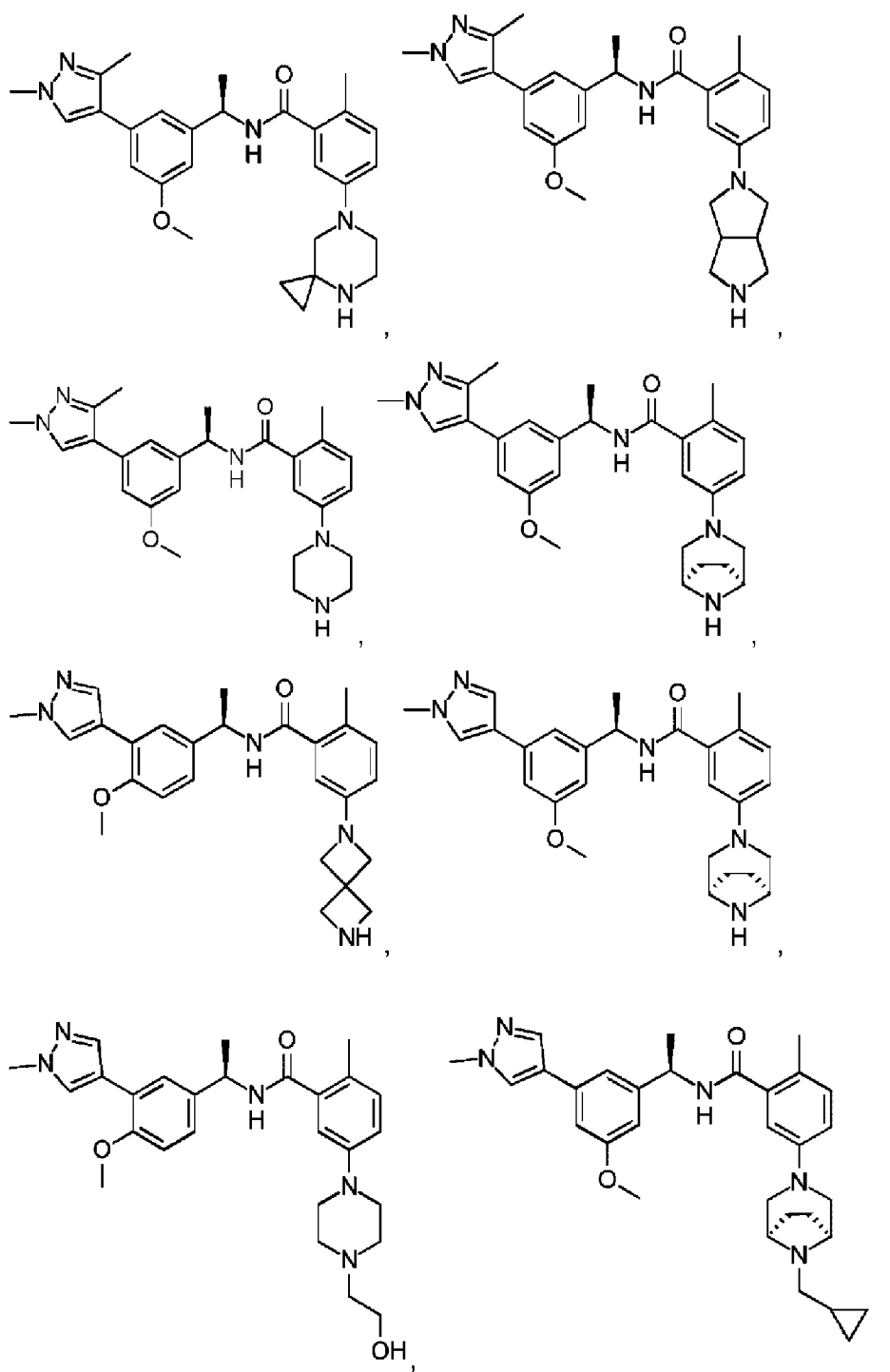


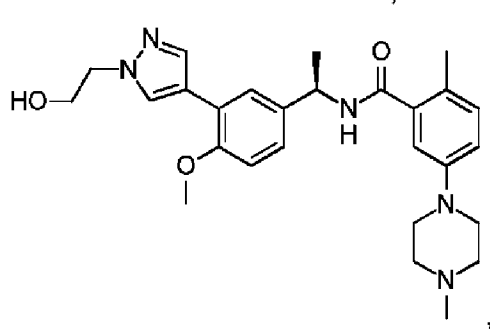
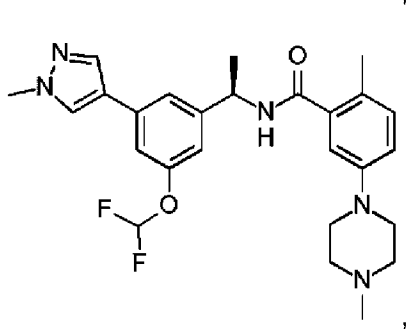
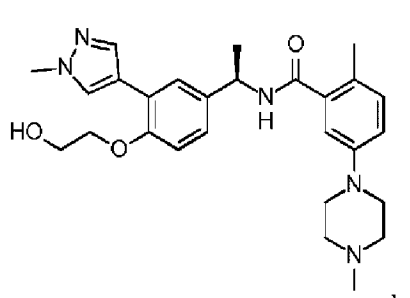
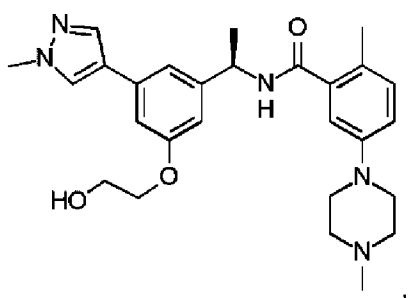
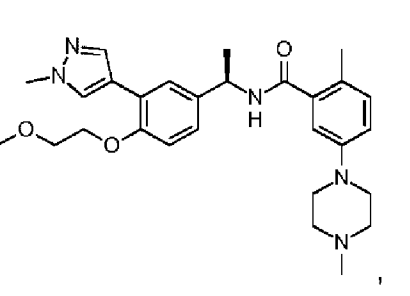
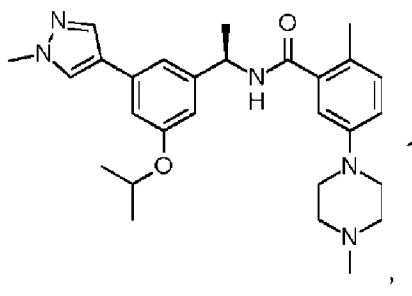
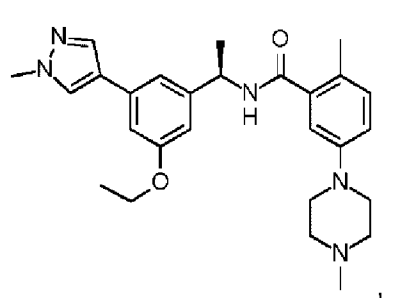
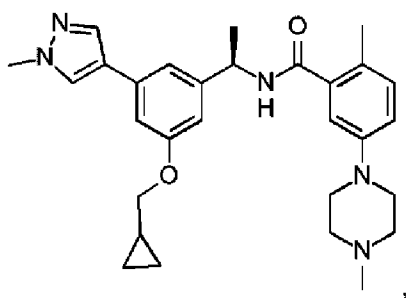
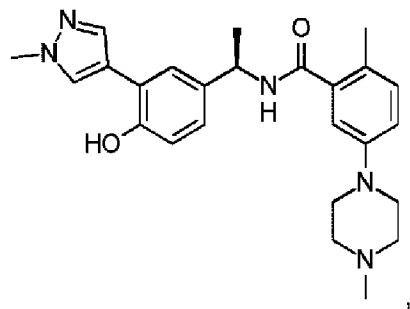
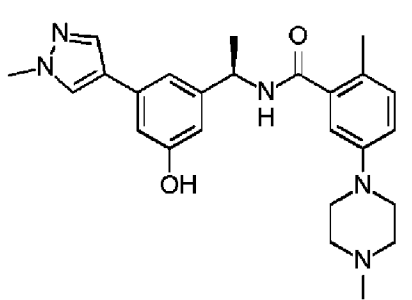


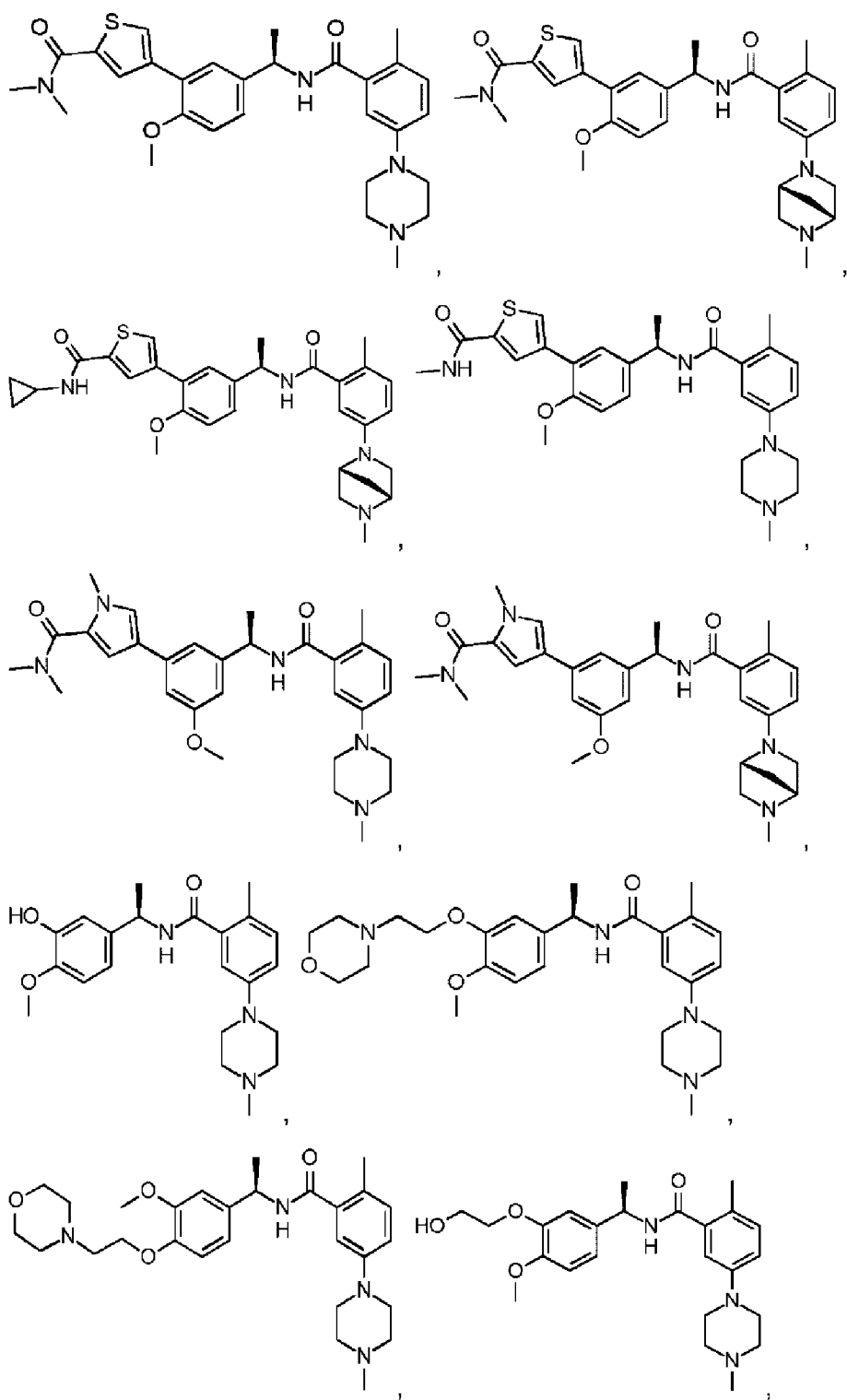


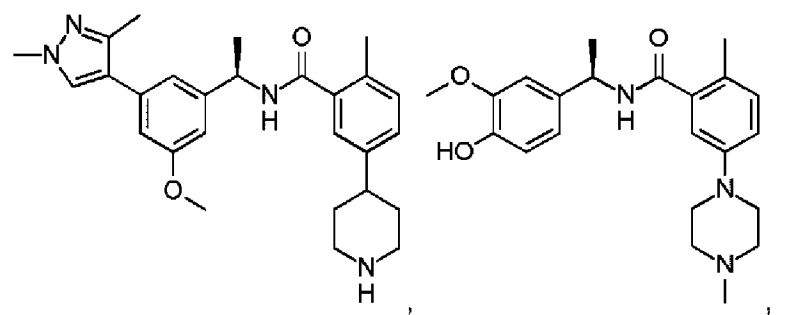
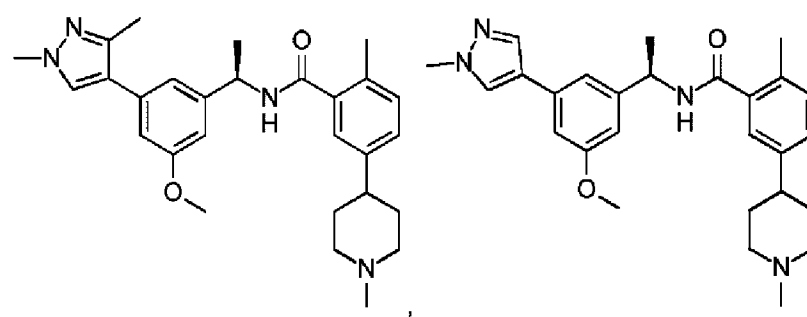
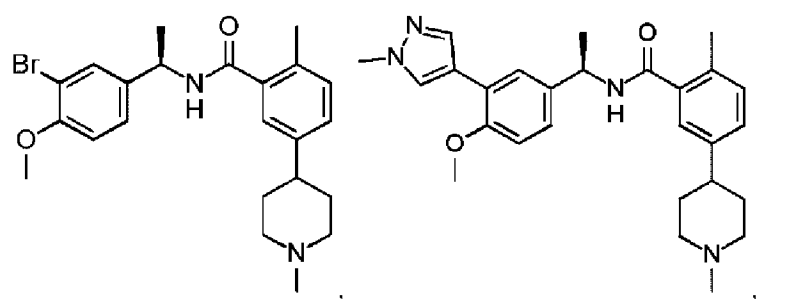
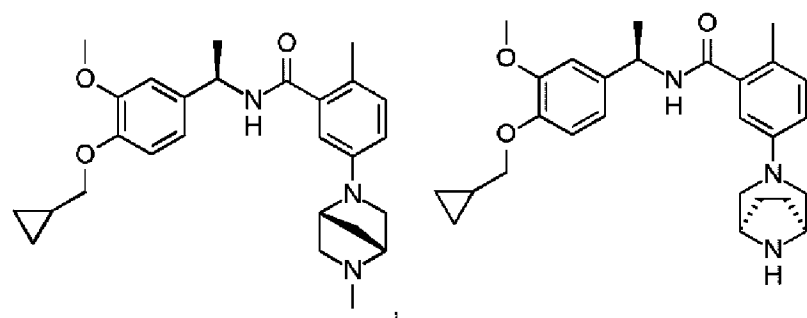
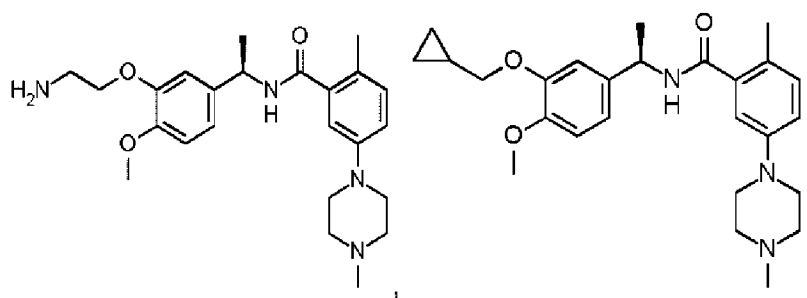


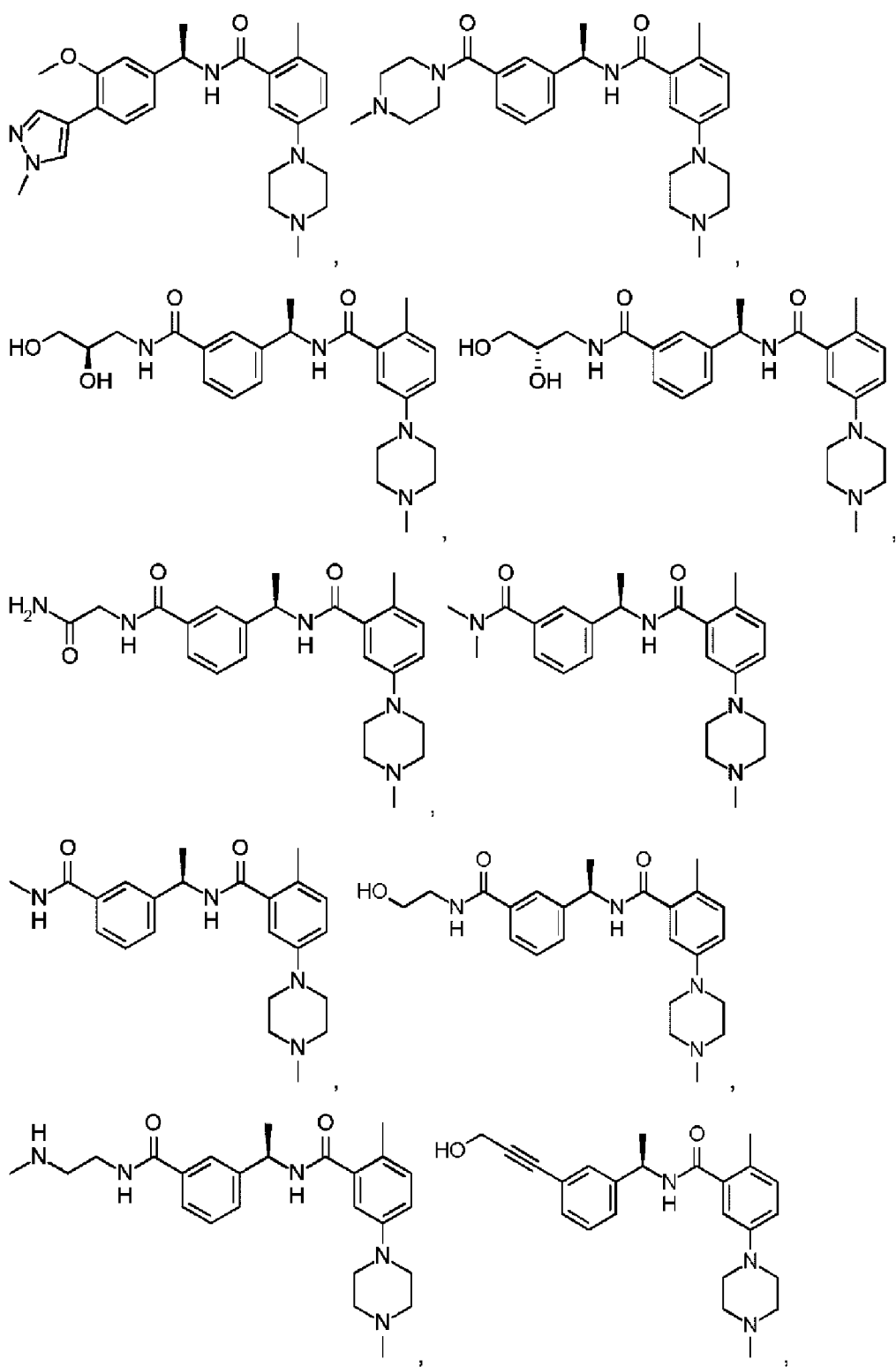


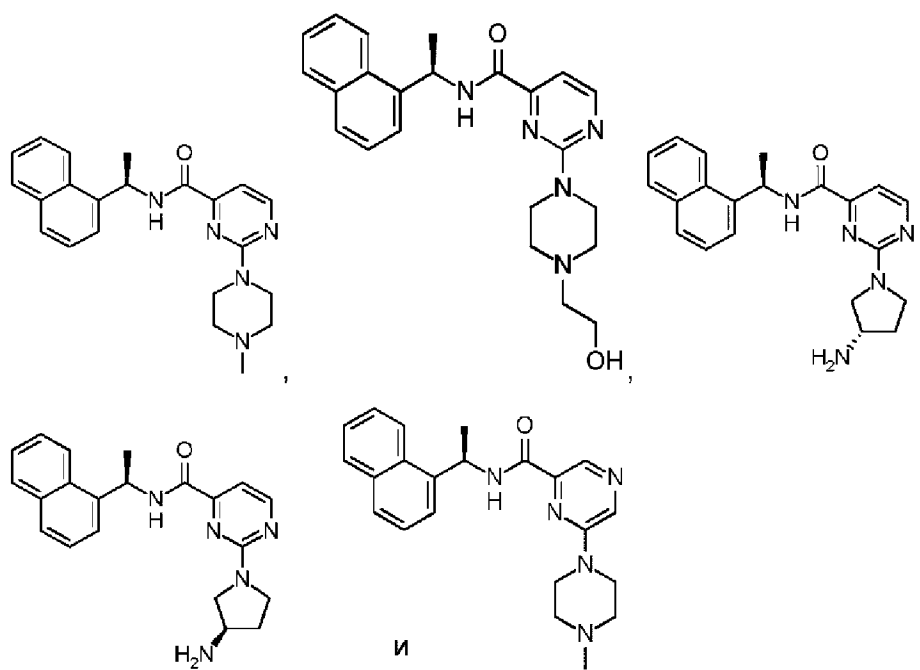




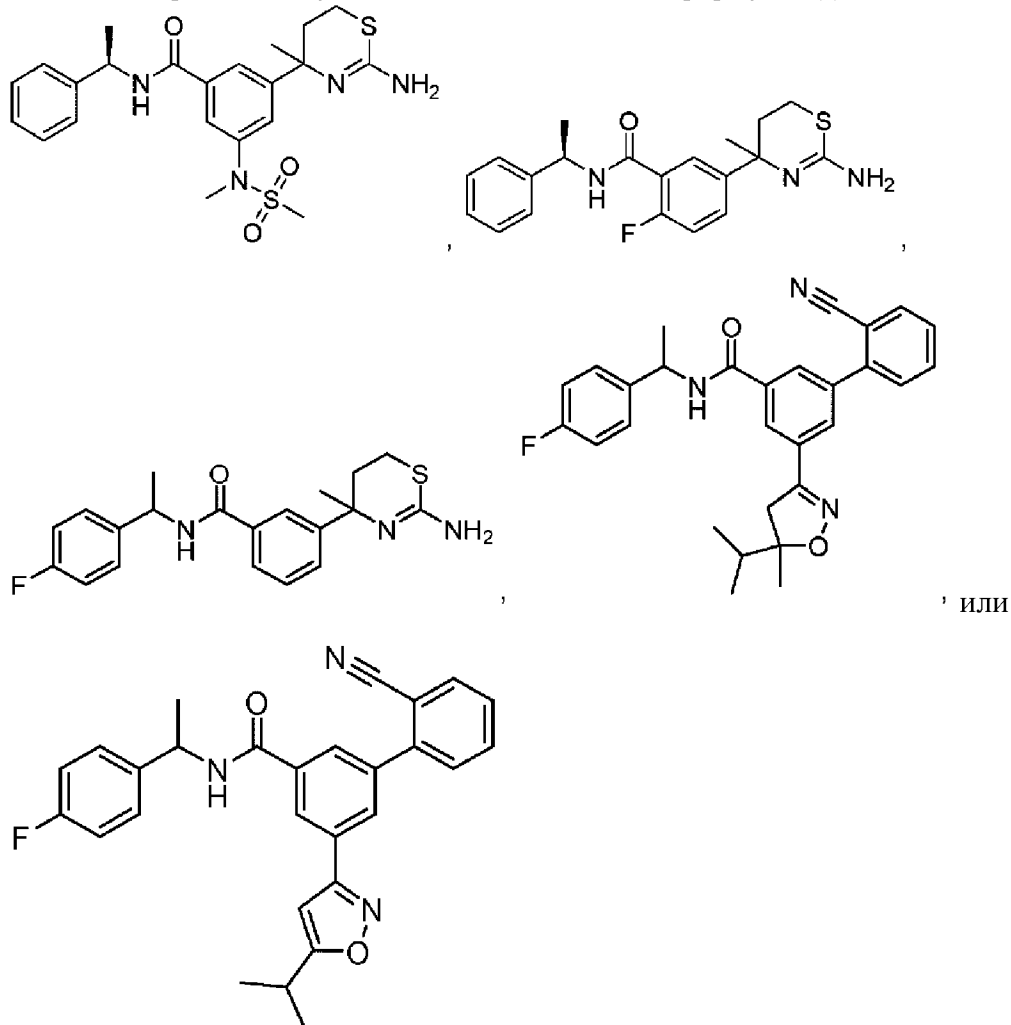








[00150] В вариантах осуществления, соединение формулы (I) не может быть:



## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00151] Химические термины, использованные в описании, имеют общепринятые в

данной области техники значения.

[00152] Термин  $C_m-C_n$  относится к группе с  $m-n$  атомами углерода.

[00153] Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

[00154] Термин «алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной одновалентной углеводородной цепи. Например,  $C_1-C_6$ -алкил может относиться к метилу, этилу, *n*-пропилу, изопропилу, *n*-бутилу, *втор*-бутилу, *трет*-бутилу, *n*-пентилу и *n*-гексилу. Алкильные группы могут быть не замещены или замещены одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждой алкильной группы независимо могут быть фтор,  $OR^a$  или  $NHR^a$ .

[00155] Термин «алкилен» относится к линейной насыщенной двухвалентной углеводородной цепи. Алкиленовые группы могут быть не замещены или замещены одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждой алкиленовой группы независимо могут быть  $C_1-C_4$ -алкил, фтор,  $OR^a$  или  $NHR^a$ .

[00156] Термин «галогеналкил» относится к углеводородной группе, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена, независимо выбранным в каждом случае из: фтора, хлора, брома и йода. Атом галогена может присутствовать в любом положении углеводородной цепи. Например,  $C_1-C_6$ -галогеналкил может относиться к хлорметилу, фторметилу, трифторметилу, хлорэтилу, например, 1-хлорэтилу и 2-хлорэтилу, трихлорэтилу, например, 1,2,2-трихлорэтилу, 2,2,2-трихлорэтилу, фторэтилу, например, 1-фторэтилу и 2-фторэтилу, трифторэтилу, например, 1,2,2-трифторэтилу и 2,2,2-трифторэтилу, хлорпропилу, трихлорпропилу, фторпропилу, трифторпропилу. Галогеналкильная группа может представлять собой фторалкильную группу, т.е. углеводородную цепь, замещенную по меньшей мере одним атомом фтора. Таким образом, галогеналкильная группа может иметь любое количество галогеновых заместителей. Группа может содержать один галогеновый заместитель, она может иметь два или три галогеновых заместителя или может быть насыщена галогеновыми заместителями.

[00157] Термин «алкенил» относится к разветвленной или линейной углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь. Двойная(ые) связь(и) может присутствовать в виде *E* или *Z* изомера. Двойная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи; например, « $C_2-C_6$ -алкенил» может относиться к этенилу, пропенилу, бутенилу, бутадиенилу, пентенилу, пентадиенилу, гексенилу и гексадиенилу. Алкенильные группы могут быть не замещены или замещены одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для любого насыщенного атома углерода в каждой алкенильной группе независимо могут быть фтор,  $OR^a$  или  $NHR^a$ .

[00158] Термин «алкинил» относится к разветвленной или линейной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну тройную связь. Тройная связь может находиться в любом возможном положении углеводородной цепи. Например, « $C_2-C_6$ -алкинил» может относиться к этинилу, пропинилу, бутинилу, пентинилу и гексинилу. Алкинильные группы могут быть не замещены или замещены одним или несколькими

заместителями. Конкретными заместителями для любого насыщенного атома углерода в каждой алкильной группе независимо могут быть фтор,  $OR^a$  или  $NHR^a$ .

[00159] Термин «циклоалкил» относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей, например, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Например, « $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил» может относиться к циклопропилу, циклобутилу, цикlopентилу, циклогексилу. Циклоалкильные группы могут быть не замещены или замещены одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для каждой циклоалкильной группы независимо могут быть фтор,  $OR^a$  или  $NHR^a$ .

[00160] Термин «гетероциклоалкил» может относиться к моноциклической или бициклической насыщенной или частично насыщенной группе, имеющей указанное количество атомов в кольцевой системе и содержащей 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, в кольцевой системе (другими словами, 1 или 2 атома, образующие кольцевую систему, выбраны из O, S и N). Под насыщенным (или полностью насыщенным) подразумевается, что кольцо не содержит двойные связи. Под частично насыщенным подразумевается, что кольцо может содержать одну или две двойные связи. Это особенно относится к моноциклическим кольцам, содержащим от 5 до 6 членов. Двойная связь обычно находится между двумя атомами углерода, но может находиться и между атомом углерода и атомом азота. Если гетероциклоалкильная группа является бициклической, она может быть конденсированным бициклом (т. е. два кольца имеют два соседних атома углерода или азота), спиро-конденсированным бициклом (т. е. два кольца имеют один общий атом углерода) или мостиковым бициклом (т. е. два кольца имеют два не соседних атома углерода или азота). Примеры гетероциклоалкильных групп включают; пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пирролидин, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидрофуран, тетрагидропиран, дигидропиран, диоксан, азепин. Гетероциклоалкильная группа может быть не замещена или замещена одним или несколькими заместителями. Конкретными заместителями для любого насыщенного атома углерода в каждой гетероциклоалкильной группе независимо могут быть фтор,  $OR^a$  или  $NHR^a$ .

[00161] Арильные группы могут представлять собой любую ароматическую карбоциклическую кольцевую систему (т.е. кольцевую систему, содержащую  $2(2n+1)\pi$ -электрона). Арильные группы могут иметь от 6 до 12 атомов углерода в кольцевой системе. Арильные группы обычно представляют собой фенильные группы. Арильные группы могут представлять собой нафтильные группы или бифенильные группы.

[00162] В любом из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления, гетероарильные группы могут представлять собой любую ароматическую (т.е. кольцевую систему, содержащую  $2(2n+1)\pi$ -электроны) 5-10-членную кольцевую систему, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N (другими словами, от 1 до 4 атомов, образующих кольцевую систему, выбраны из O, S и N). Таким образом, любые гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из: 5-членных гетероарильных групп, в которых гетероароматическое кольцо замещено 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из O, S и N; и 6-членных гетероарильных групп, в которых



гетероароматическое кольцо замещено 1-3 (например, 1-2) атомами азота; 9-членных бициклических гетероарильных групп, в которых гетероароматическая система замещена 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из O, S и N; 10-членных бициклических гетероарильных групп, в которых гетероароматическая система замещена 1-4 атомами азота. В частности, гетероарильные группы могут быть независимо выбраны из: пиррола, фурана, тиофена, пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, триазола, оксадиазола, тиадиазола, тетразола, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина, триазина, индола, изоиндола, бензофурана, изобензофурана, бензотиофена, индазола, бензимидазола, бензоксазола, бензотиазола, бензизоксазола, пурина, хинолина, изохинолина, циннолина, хиназолина, хиноксалина, птеридина, фталазина, нафтиридина.

[00163] Может быть так, что в любой группе, которая представляет собой арильную или гетероарильную группу, эта арильная или гетероарильная группа не замещена или необязательно замещена, где это химически возможно, от 1 до 5 заместителями, каждый из которых в каждом случае независимо выбран из: галогена, нитро, циано,  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{CONR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{SR}^a$ ,  $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $\text{CONR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{CR}^b\text{R}^b\text{NR}^a\text{R}^a$ ,  $\text{CR}^b\text{R}^b\text{OR}^a$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-алкила}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкенила}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-алкинила}$  и  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-галогеналкила}$ ; где  $\text{R}^a$  и  $\text{R}^b$  такие, как описано выше для формулы I.

[00164] Соединения по изобретению, содержащие один или несколько асимметричных атомов углерода, могут существовать в виде двух или нескольких стереоизомеров. Если соединение по изобретению содержит двойную связь, такую как группа  $\text{C}=\text{C}$  или  $\text{C}=\text{N}$ , возможны геометрические *цис/транс* (или *Z/E*) изомеры. Если структурные изомеры взаимопревращаются через низкий энергетический барьер, может возникнуть таутомерная изомерия («таутомерия»). Она может принимать форму протонной таутомерии в соединениях по изобретению, содержащих, например, имино-, кето- или оксимную группу, или так называемую валентную таутомерию в соединениях, которые содержат ароматическую группу. Отсюда следует, что одно соединение может демонстрировать более одного типа изомерии.

[00165] В объем настоящего изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений по изобретению, включая соединения, демонстрирующие более одного типа изомерии, и смеси одного или нескольких из них.

[00166] Соединения по изобретению можно получать, хранить и/или использовать в форме фармацевтически приемлемой соли. Подходящие соли включают, но не ограничены ими, соли приемлемых неорганических кислот, таких как хлористоводородная, серная, фосфорная, азотная, угольная, борная, сульфаминовая и бромистоводородная кислоты, или соли фармацевтически приемлемых органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, масляная, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, фумаровая, яблочная, лимонная, молочная, слизевая, глюконовая, бензойная, янтарная, щавелевая, фенилуксусная, метансульфоновая, толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, салициловая,

сульфаниловая, аспарагиновая, глутаминовая, этилендиаминтетрауксусная, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, лауриновая, пантотеновая, дубильная, аскорбиновая и валериановая кислоты. Подходящие соли также включают соли неорганических и органических оснований, например, противоионы, такие как Na, Ca, K, Li, Mg, аммоний, триметилсульфоний. Соединения также можно получать, хранить и/или использовать в форме N-оксида. Также включены кислотно-аддитивные соли или основные соли, в которых противоион является оптически активным; например, d-лактат или L-лизин, или рацемическим; например, dl-тартрат или dl-аргинин.

[00167] *Цис/транс* изомеры можно разделить обычными методами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией.

[00168] Обычные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров, когда это необходимо, включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД). Таким образом, хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно ЖХВД, на асимметричной смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% по объему изопропанола, обычно от 2 до 20%, и в конкретных примерах, от 0 до 5% по объему алкиламина, например 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата дает обогащенную смесь.

[00169] Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может подвергаться реакции с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом, или, в случае, когда соединение по изобретению содержит кислотную или основную группу, основанием или кислотой, такой как 1-фенилэтиламин или винная кислота. Полученную диастереомерную смесь можно разделить хроматографией и/или фракционной кристаллизацией и один или оба диастереоизомера превратить в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы) способами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

[00170] При кристаллизации любого рацемата возможны кристаллы двух разных типов. Первый тип представляет собой рацемическое соединение (настоящий рацемат), упомянутое выше, в котором образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимоллярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, в котором две формы кристаллов образуются в эквимоллярных количествах, каждая из которых содержит один энантиомер.

[00171] Хотя обе кристаллические формы, присутствующие в рацемической смеси, имеют идентичные физические свойства, они могут иметь разные физические свойства по сравнению с настоящим рацематом. Рацемические смеси могут быть разделены традиционными методами, известными специалистам в данной области техники - см.,

например, “Stereochemistry of Organic Compounds” by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

[00172] Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все изомерные формы и их смеси, которые обладают ингибирующей активностью PLpro.

[00173] Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в “Advanced Organic Chemistry”, 7th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2013).

[00174] Соединения формулы (I), содержащие аминую функциональную группу, также могут образовывать N-оксиды. Ссылка в настоящем документе на соединение формулы (I), которое содержит аминую функциональную группу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько аминных функциональных групп, один или несколько атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы обработкой соответствующего амина окислителем, таким как перекись водорода или надкислота (например, пероксикарбоновая кислота); это описано в известных учебниках, таких как Advanced Organic Chemistry, by J. March, упомянутый выше. N-оксиды могут быть получены различными способами, известными специалисту в данной области техники; например, путем взаимодействия соединения амина с м-хлорпероксибензойной кислотой (мХПБК) в растворителе, таком как дихлорметан.

[00175] Настоящее изобретение также охватывает соединения по изобретению, определенные в настоящем документе, которые содержат одно или несколько изотопных замещений. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, включая  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}(\text{D})$  и  $^3\text{H}(\text{T})$ ; С может находиться в любой изотопной форме, включая  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ; и О может находиться в любой изотопной форме, включая  $^{16}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ; и тому подобное. Аналогичным образом можно использовать изотопные варианты N, S и P.

[00176] Во всем описании и формуле изобретения, слова «содержит» и «содержит», а также их варианты означают «включая, но не ограничиваясь ими», и они не предназначены для (и не исключают) исключения других групп, добавок, компонентов, целых чисел или стадий. Во всем описании и формуле изобретения настоящего описания, единственное число включает в себя множественное число, если контекст не требует иного. В частности, когда используется неопределенный артикль, спецификацию следует понимать как предполагающую как множественность, так и единственность, если контекст не требует иного.

[00177] Во всем описании и формуле изобретения настоящего описания, единственное число включает в себя множественное число, если контекст не требует иного. В частности, когда используется неопределенный артикль, спецификацию следует понимать как предполагающую как множественность, так и единственность, если контекст не требует иного.

[00178] Следует понимать, что признаки, целые числа, характеристики, соединения, химические группы или группы, описанные в связи с конкретным аспектом, вариантом

осуществления или примером изобретения, применимы к любому другому аспекту, варианту осуществления или примеру, описанному в настоящем документе, за исключением случаев, когда они несовместимы с ними.

[00179] Внимание читателя обращено на все статьи и документы, которые поданы одновременно с настоящей спецификацией или до нее в связи с настоящей заявкой, и которые открыты для публичного ознакомления с настоящим описанием, и содержание всех таких статей и документов включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00180] Согласно другому аспекту настоящего изобретения, предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

[00181] Соединения по изобретению были описаны в настоящей заявке как соединение или соль соединения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединение можно превратить в соль, и соль можно превратить в соединение, другими словами, в свободную кислоту или свободное основание, соответствующие соли. Соответственно, если описано соединение или если описана соль, настоящее изобретение также включает соответствующую форму соли, форму свободной кислоты или форму свободного основания, в зависимости от обстоятельств.

[00182] Соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами PLpro. Как обсуждалось выше, PLpro играет ключевую роль в репликации вируса. В частности, PLpro находится внутри вирусного полипротеина и отвечает за процессинг полипротеина в его функциональные единицы. Эти функциональные единицы, в свою очередь, собираются в комплексы для осуществления синтеза вирусной РНК. Не желая ограничиваться теорией, полагают, что селективное ингибирование PLpro может предотвратить репликацию вируса и, таким образом, может быть использовано при лечении вирусных инфекций.

[00183] Вирусные инфекции, которые можно лечить с использованием соединений формулы (I) и композиций, содержащих соединения формулы (I), могут включать инфекции, вызванные коронавирусами, ротавирусами, норовирусами, энтеровирусами, вирусами гепатита (например, HAV, HBV, HCV), герпесвирусами, папилломавирусами, арбовирусами (например, вирусом Западного Нила, вирусом Зика, вирусом Денге), эболавирусами, вирусом бешенства или вирусом краснухи. Вполне возможно, что вирусная инфекция вызвана коронавирусами. Например, вирусная инфекция может быть вызвана одним или несколькими из следующих: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), коронавирус человека OC43 (HCoV-OC43), коронавирус человека HKU1 (HCoV-HKU1), коронавирус человека 229E (HCoV-229E) и коронавирус человека NL63 (HCoV-NL63).

[00184] В одном аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для

применения в ингибировании активности PLpro.

[00185] В дополнительном аспекте, соединения или композиции по настоящему изобретению могут быть использованы в способе лечения и/или профилактики заболевания или нарушения, вызванного коронавирусами, ротавирусами, норовирусами, энтеровирусами, вирусами гепатита (например, HAV, HBV, HCV, HDV, HEV), герпесвирусами, папилломавирусами, арбовирусами (например, вирусом Западного Нила, вирусом Зика, вирусом Денге), эболавирусами, вирусом бешенства или вирусом краснухи. Может быть, что, заболевание или нарушение выбрано из: коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), острого респираторного вирусного заболевания, других коронавирусных инфекций, гастроэнтерита, вирусного менингита, полиомиелита, гепатита А, гепатита В, гепатита С, гепатита D, гепатита Е, инфекционного мононуклеоза, цитомегаловируса человека, ветряной оспы, вирусных бородавок, орального герпеса, генитального герпеса, HSV энцефалита, лихорадки Западного Нила, лихорадки Зика, лихорадки Денге, японского энцефалита, энцефалита, переносимого клещами, желтой лихорадки, болезни, вызванной вирусом Эбола, бешенства и краснухи.

[00186] Может быть, что заболевание или нарушение вызвано коронавирусами. Возможно, заболевание или нарушение выбрано из: коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), острого респираторного вирусного заболевания или других коронавирусных инфекций.

[00187] Соединения формулы (I) могут быть предложены в дозированных формах, подходящих для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), или они могут быть пригодны для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей, водных или масляных растворов или суспензий). Другие подходящие дозированные формы также включают формы, предназначенные для введения путем ингаляции (например, в виде мелкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде мелкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривенного или внутримышечного введения, или в виде суппозитория для ректального введения). В предпочтительном варианте осуществления, предпочтительным является пероральное или внутривенное введение, причем наиболее предпочтительным является внутривенное введение.

[00188] Пероральные дозированные формы могут содержать вместе с активным соединением, один или несколько из следующих эксципиентов: разбавители, смазывающие агенты, связующие агенты, влагопоглотители, подсластители, ароматизаторы, красители, смачивающие агенты и шипучие агенты.

[00189] Соединения формулы (I) являются ингибиторами PLpro, и поэтому

настоящее изобретение предлагает способ ингибирования активности вирусной PLpro *in vitro* или *in vivo*. Этот способ включает контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, или контакт клетки с фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00190] Соответственно, в одном аспекте изобретения предложен способ ингибирования активности вирусной PLpro *in vitro* или *in vivo*, где способ включает контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; или контакт клетки с фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00191] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ профилактики или лечения вирусной инфекции у пациента, нуждающегося в таком лечении, где указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; или введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00192] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ профилактики или лечения заболевания или нарушения, где указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; или введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

[00193] Может быть, что заболевание или нарушение выбрано из: коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), острого респираторного вирусного заболевания, других коронавирусных инфекций, гастроэнтерита, вирусного менингита, полиомиелита, гепатита А, гепатита В, гепатита С, гепатита D, гепатита Е, инфекционного мононуклеоза, цитомегаловируса человека, ветряной оспы, вирусных бородавок, орального герпеса, генитального герпеса, HSV энцефалита, лихорадки Западного Нила, лихорадки Зика, лихорадки Денге, японского энцефалита, энцефалита, переносимого клещами, желтой лихорадки, болезни, вызванной вирусом Эбола, бешенства и краснухи. Возможно, заболевание или нарушение выбрано из: коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), острого респираторного вирусного заболевания или других коронавирусных инфекций.

[00194] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую

соль, для применения в терапии.

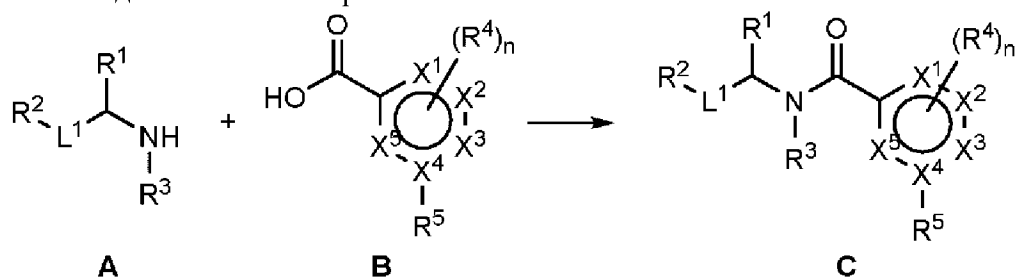
[00195] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы **(I)** или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении вирусной инфекции. Лечение может быть терапевтическим или превентивным, т.е. профилактическим. Предпочтительно, лечение является терапевтическим; это означает, что лечение снижает общий уровень вирусной инфекции

[00196] Соединения по изобретению могут быть получены в соответствии со следующими общими схемами синтеза. Альтернативно, соединения по настоящему изобретению можно получить в соответствии с или аналогично способам, описанным ниже для Примеров 1-320.

#### *Общие схемы синтеза*

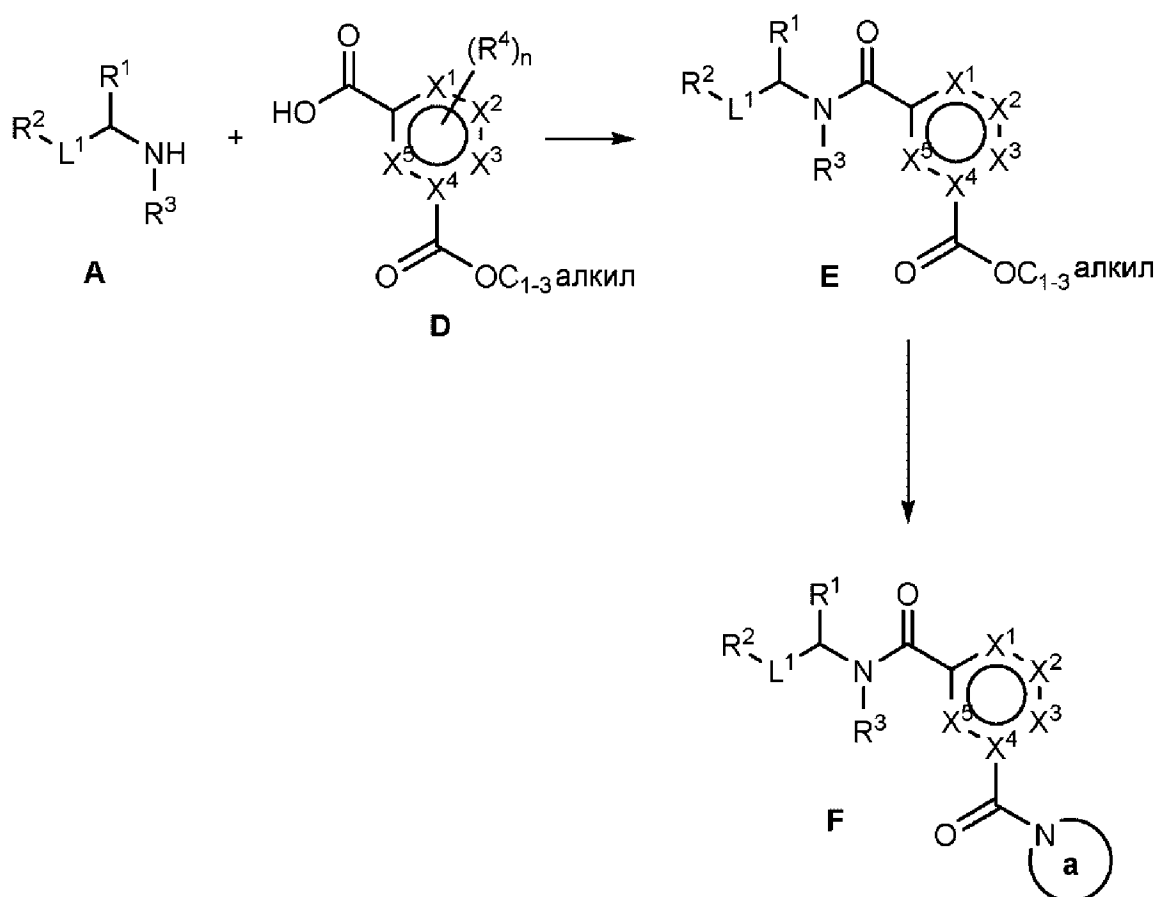
Соединение формулы **I** можно получить по схемам от **A** до **C**.

Доступ к соединениям изобретения можно получить через амины формулы **A**. В частности, соединение формулы **A** может подвергаться реакции с соединением формулы **B** в присутствии связующего агента и основания с получением соединения формулы **C**, подгруппы соединений по изобретению.



#### **Схема А**

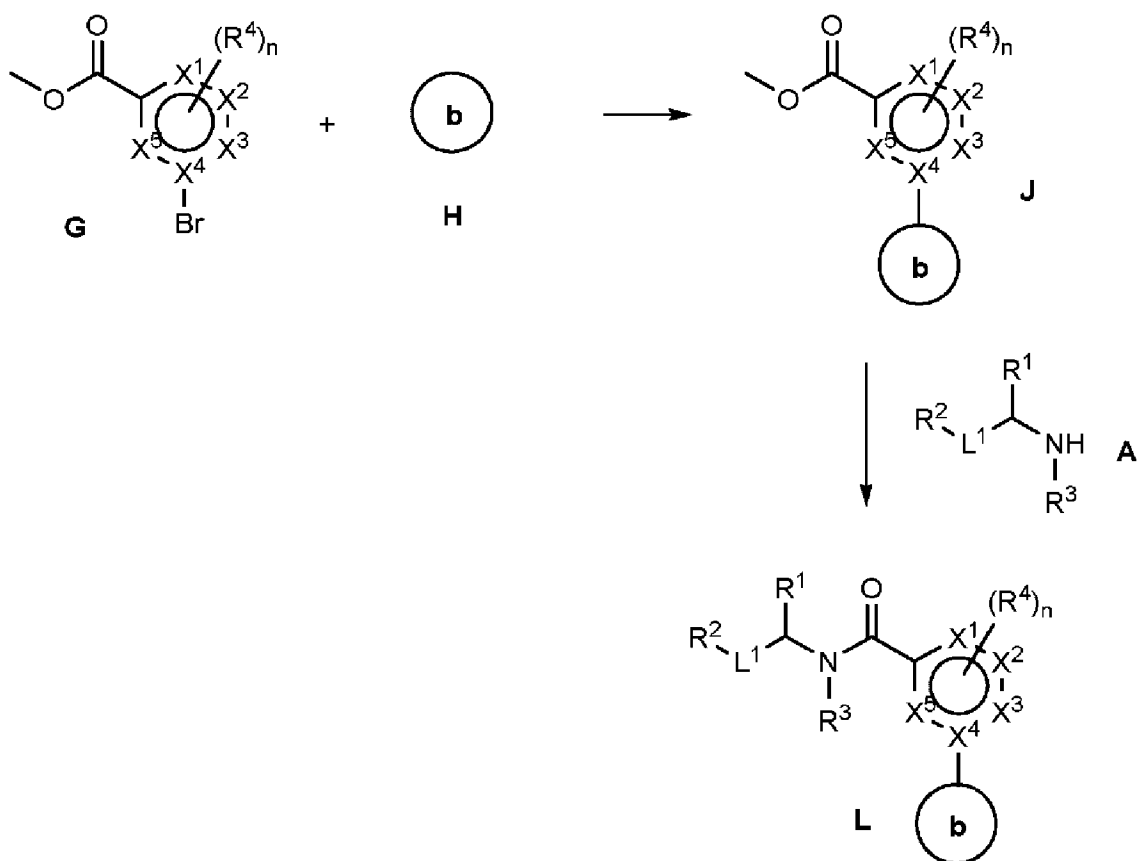
Альтернативно, соединения по настоящему изобретению могут быть доступны через схему **B** ниже. В частности, соединение формулы **A** можно подвергнуть взаимодействию с соединением формулы **D** в присутствии связующего агента и основания с получением соединения формулы **E**. Соединение формулы **E** может быть дополнительно подвергнуто взаимодействию с гетероциклоалкильным кольцом **a**, содержащим атом N (кольцо **a** необязательно замещено по меньшей мере одной группой  $R^9$ ) в присутствии связующего агента и основания с получением соединения формулы **F**, подмножества соединений по изобретению.



### Схема В

Альтернативно, соединения по изобретению можно получить через сложные эфиры формулы **G**. В частности, соединение формулы **G** можно подвергнуть взаимодействию с соединением формулы **H** в присутствии палладиевого катализатора с получением соединения формулы **J**. Кольцо **b** соединения формулы **H** может представлять собой фенил или гетероарил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой  $R^8$ , или может представлять собой гетероциклоалкил, необязательно замещенный по меньшей мере одной группой  $R^9$ . Соединение формулы **J** затем может быть подвергнуто взаимодействию с соединением формулы **A** в присутствии связующего агента и основания с получением соединения формулы **L**, подгруппы соединений по изобретению.





### Схема С

#### ПРИМЕРЫ

Следующие соединения представляют собой примеры соединений, которые можно синтезировать в соответствии с изобретением. Некоторые соединения также были протестированы в биологических анализах, результаты представлены ниже. Соединения демонстрируют активность в качестве ингибиторов папаин-подобной протеазы (PLpro) и, таким образом, могут быть полезны при лечении вирусных инфекций, особенно коронавирусных инфекций.

#### Общая экспериментальная часть

В настоящем документе, используют следующие сокращения: ДХМ - дихлорметан; ДИПЭА - *N,N*-диизопропилэтиламин; ДМФ - *N,N*-диметилформамид; ДМСО - диметилсульфоксид; КФХ - колоночная флэш-хроматография; ГБТУ - гексафторфосфат *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония; ТГФ - тетрагидрофуран; КТ - комнатная температура; R<sub>T</sub> - время удержания; RuPhos - дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин; СКО - сильная катионообменная хроматография; Xrphos Pd G2 - хлор(2-дициклошесилфосфино-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II).

#### Аналитические способы

Все <sup>1</sup>H ЯМР спектры получают на Bruker AVI 500 с 5 мм QNP. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (δ) и отнесены к растворителю. Константы сочетания *J* выражены в Герцах (Гц).

ЖХ-МС получают на Waters Alliance ZQ (Способы А и В) или Waters Acquity H-class

UPLC (Способ С) с применением способов, описанных ниже. Длины волн составляют 254 и 210 нм.

#### Способ А

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0 × 50 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 6 мкл.

Подвижная фаза: А=вода, В=ацетонитрил, С=1:1 вода:ацетонитрил+1,0% муравьиная кислота

| Время    | %А | %В | %С |
|----------|----|----|----|
| Исходное | 90 | 5  | 5  |
| 4,0      | 0  | 95 | 5  |
| 6,0      | 0  | 95 | 5  |

#### Способ В

Колонка: YMC-Triart C18, 2,0 × 50 мм, 5 мкм. Скорость потока: 0,8 мл/мин. Объем впрыска: 6 мкл.

Подвижная фаза: А=вода, В=ацетонитрил, С=1:1 вода:ацетонитрил+1,0% аммиак (водн.)

| Время    | %А | %В | %С |
|----------|----|----|----|
| Исходное | 90 | 5  | 5  |
| 4,0      | 0  | 95 | 5  |
| 6,0      | 0  | 95 | 5  |

#### Способ С

Колонка: CSH C18, 2,1 × 100 мм, 1,7 мкм. Скорость потока: 0,6 мл/мин. Объем впрыска: 5 мкл

Подвижная фаза: А=вода+0,1% муравьиная кислота, В=ацетонитрил+0,1% муравьиная кислота

| Время    | %А | %В |
|----------|----|----|
| Исходное | 98 | 2  |
| 0,5      | 98 | 2  |
| 6,5      | 2  | 98 |
| 7,5      | 2  | 98 |

#### Общая методика 1

Требуемый амин (0,75-1 ммоль) добавляют к ДМФ (5 мл) и туда добавляют требуемую карбоновую кислоту (1 ммоль), ГБТУ (1 ммоль) и ДИПЭА (3 ммоль). Смесь перемешивают при КТ до завершения по анализу ЖХ-МС. Реакцию гасят водой (40 мл), перемешивают, фильтруют и сушат с получением желаемого продукта. В случаях, когда при добавлении воды осадок не образуется, водную смесь экстрагируют либо диэтиловым эфиром, либо этилацетатом. Органический слой затем промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> или MgSO<sub>4</sub>) затем фильтруют и концентрируют в вакууме с

получением желаемого продукта. При необходимости, продукт затем очищают *с помощью* либо растирания с подходящим растворителем, либо КФХ.

### **Общая методика 2**

Xrphos Pd G2 (0,1 ммоль) добавляют к дегазированному раствору требуемого бромиды или трифлата (1 ммоль), требуемой бороновой кислоты или пинаколового эфира (1-1,2 ммоль) и безводного трехосновного фосфата калия (3 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) и воде (2 мл), затем реакционную смесь нагревают до требуемой температуры в течение требуемого времени. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (75 мл) и либо этилацетат (75 мл), либо диэтиловый эфир (75 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ дает желаемый продукт.

### **Общая методика 3**

Ацетат палладия(II) (0,1 ммоль) добавляют к дегазированному раствору требуемого ароматического бромиды (1 ммоль), требуемого амина (1,2-1,5 ммоль), карбоната цезия (2 ммоль) и RuPhos (0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и реакционную смесь нагревают до требуемой температуры в течение требуемого времени. Реакционную смесь затем оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (75 мл) и либо этилацетат, либо диэтиловый эфир (75 мл). Фазы разделяют и водную фазу повторно экстрагируют. Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ дает желаемый продукт.

### **Общая методика 4**

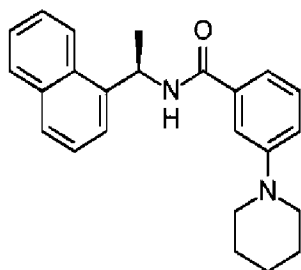
Раствор хлороводорода (4N в 1,4-диоксане, 10 мл) добавляют к раствору подходящего субстрата (0,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) при КТ и реакционную смесь оставляют перемешиваться при этой температуре до тех пор, пока анализ ЖХ-МС не покажет завершение реакции. Если возможно/желательно образование гидрохлорида, проводят обработку *с помощью* добавления диэтилового эфира (20 мл), с получением белого твердого вещества, которое фильтруют, растирают с подходящим растворителем и оставляют высыхать под вакуумом с получением желаемого продукта. Альтернативно, растворитель удаляют *в вакууме* и добавляют ДХМ (80 мл) и насыщенный водный раствор карбоната калия (80 мл). Фазы затем разделяют и органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (80 мл), сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и растворитель удаляют *в вакууме*. Затем проводят очистку либо растиранием с подходящим растворителем, либо КФХ с получением желаемого продукта.

### **Общая методика 5**

Либо гидроксид палладия, либо 20% палладий на угле, 10% на активированном угле добавляют к раствору подходящего субстрата (0,1 ммоль) в MeOH (20 мл), и реакционную смесь вакуумируют и обратно заполняют азотом (x3), затем вакуумируют и обратно заполняют водородом (x3) и оставляют под атмосферой водорода в течение 2 часов. Реакционную смесь затем фильтруют через Целит, промывая MeOH (150 мл). Растворитель удаляют *в вакууме* и очищают либо растиранием с подходящим растворителем, либо КФХ

с получением желаемого продукта.

**Пример 1:** *N*-[(1*R*)-1-(1-Нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамид

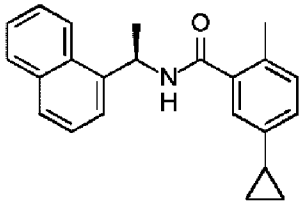
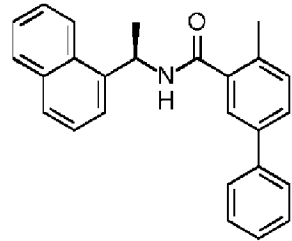


Применение Общей методики 1 с (1*R*)-1-(1-Нафтил)этанаминном (145 мг, 0,85 ммоль) и 3-(1-пиперидил)бензойной кислотой (173 мг, 0,85 ммоль) дает *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамид (250 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (д, *J*=8,5, 1H), 7,87 (дд, *J*=0,9, 8,2, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,59 (д, *J*=7,0, 1H), 7,55-7,45 (м, 3H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,01 (дд, *J*=2,0, 7,8, 2H), 6,30 (шд, *J*=7,9, 1H), 6,12 (квин, *J*=7,1, 1H), 3,22-3,14 (м, 4H), 1,78 (д, *J*=6,7, 3H), 1,75-1,65 (м, 4H), 1,65-1,54 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,25, *m/z*=357,7 [M-H]<sup>+</sup>.

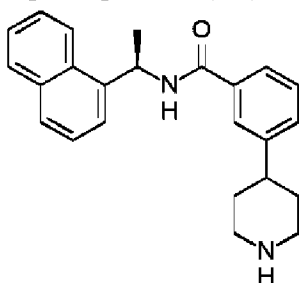
**Другие примеры**

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1), с применением требуемого коммерчески доступного первичного амина и карбоновой кислоты.

| Пример | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2      |           | <b>3-(4-Метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,88 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 8,20 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,84 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,64 (д, <i>J</i> =7,0, 1H), 7,59-7,49 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 5,96 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 3,17 (м, 4H), 2,46 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 1,62 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,59, <i>m/z</i> =372,8 [M-H] <sup>+</sup> . |
| 3      |           | <b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-Нафтил)этил]-4-фенил-пиридин-2-карбоксамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,22 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 8,71 (дд, <i>J</i> =5,0, 0,5, 1H), 8,28 (м, 1H), 8,25 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,93 (дд, <i>J</i> =5,0, 2,0, 1H), 7,86-7,84 (м, 3H), 7,70 (д, <i>J</i> =7,0, 1H), 7,60-7,50 (м, 6H), 6,02 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 1,70 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =4,46, <i>m/z</i> =353,5 [M+H] <sup>+</sup> .                             |

|   |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 |   | <b>5-Циклопропил-2-метил-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,84 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 8,24 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,84 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,09 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,03 (д, <i>J</i> =2,0, 1H), 6,99 (дд, <i>J</i> =8,0, 2,0, 1H), 5,90 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,91 (м, 1H), 1,59 (д, <i>J</i> =7,0, 3H), 0,92 (м, 2H), 0,64 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =4,16, <i>m/z</i> =328,7 [M-H] <sup>+</sup> . |
| 5 |  | <b>2-Метил-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-фенилбензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,26 (д, <i>J</i> =8,4, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =8,1, 1H), 7,81 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,62-7,43 (м, 8H), 7,42-7,36 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 6,20-6,11 (м, 1H), 6,05-5,96 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,81 (д, <i>J</i> =6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R <sub>T</sub> =4,25, <i>m/z</i> =364,7 [M-H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                                  |

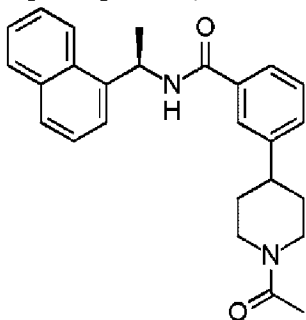
**Пример 6:** *N*-[(1R)-1-(1-Нафтил)этил]-3-(4-пиперидил)бензамид гидрохлорид



*трет*-Бутил 4-[3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (1,50 г, 3,27 ммоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - добавляют к 6N HCl в пропан-2-оле (30 мл) и перемешивают в течение 2 часов. Смесь выпаривают до 50% исходного объема. Реакцию разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (100 мл). Водную фазу подщелачивают твердым NaOH с получением вязкой жидкости. Ее экстрагируют диэтиловым эфиром (2×75 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют *в вакууме* с получением пенистого твердого вещества. Его растворяют в минимальном количестве ДХМ (1 мл) и затем диэтиловом эфире (5 мл), смесь затем подкисляют 2,0 N HCl в диэтиловом эфире с получением твердого вещества, которое перемешивают в течение 20 минут и затем фильтруют под азотом с получением гидрохлорида *N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-(4-пиперидил)бензамида (1,18 г, 89%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H

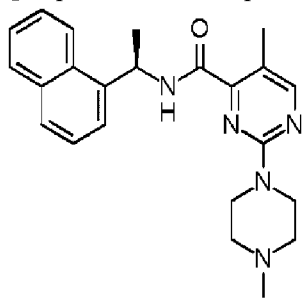
ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,05-8,95 (м, 2H), 8,86-8,73 (м, 1H), 8,21 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,84 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,80 (д,  $J=7,6$ , 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (д,  $J=7,3$ , 1H), 7,61-7,49 (м, 3H), 7,43 (т,  $J=7,6$ , 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 5,97 (квин,  $J=7,2$ , 1H), 3,41-3,32 (м, 2H), 3,03-2,86 (м, 3H), 1,97-1,82 (м, 4H), 1,63 (д,  $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=5,68$ ,  $m/z=359,6$  [M-H] $^-$ .

**Пример 7:** 3-(1-Ацетил-4-пиперидил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



Гидрохлорид *N*-[(1R)-1-(1-Нафтил)этил]-3-(4-пиперидил)бензамида (Пример 6) (159 мг, 402 мкмоль) добавляют к ДМФ (5 мл). Туда добавляют триэтиламин (0,13 мл, 925 мкмоль) затем ацетилхлорид (31 мг, 403 мкмоль) с получением мутного раствора. Смесь перемешивают в течение 10 мин, затем гасят водой (40 мл) с получением твердого вещества, которое фильтруют и сушат с получением 3-(1-ацетил-4-пиперидил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (118 мг, 73%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (шд,  $J=7,3$ , 1H), 8,20 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,95 (д,  $J=7,3$ , 1H), 7,84 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,79 (с, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,64 (д,  $J=7,3$ , 1H), 7,59-7,49 (м, 3H), 7,42-7,37 (м, 2H), 5,97 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 4,55 (шс, 1H), 4,05-3,86 (м, 1H), 3,12 (шт,  $J=12,1$ , 1H), 2,85-2,78 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,04-2,02 (м, 3H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,63 (д,  $J=7,1$ , 4H), 1,54-1,43 (м, 1H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,47$ ,  $m/z=399,8$  [M-H] $^+$ .

**Пример 8:** гидрохлорид 5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-(нафталин-1-ил)этил]пиримидин-4-карбоксамид



**Стадия А:** 5-Метил-2-метилсульфанил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид

Применение Общей методики 2 с 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (187 мг, 1,49 ммоль) и 5-бром-2-метилсульфанил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид (1,00 г, 2,49 ммоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - при 100°C в течение 4 часов дает 5-метил-2-метилсульфанил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид (330 мг,

39%) в виде светло-желтой камеди. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,26$ ,  $m/z$  336,6=[M-H]<sup>-</sup>.

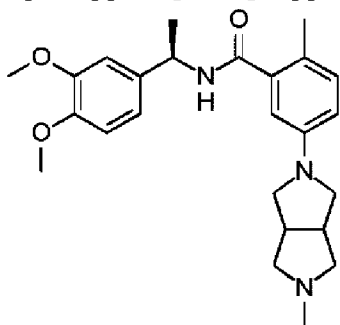
**Стадия В:** 5-Метил-2-метилсульфинил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид

5-Метил-2-метилсульфинил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид (330 мг, 977 мкмоль) растворяют в ДХМ (20 мл), туда добавляют 3-хлорпербензойную кислоту (265 мг, 1,08 ммоль, 70% чистота) и реакцию перемешивают в течение 20 мин. ДХМ выпаривают с получением твердого вещества, его гасят насыщ. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мл)/водой (30 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют в вакууме с получением 5-метил-2-метилсульфинил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамида (333 мг, 96%) в виде желтой камеди. Его используют сразу на Стадии С.

**Стадия С:** гидрохлорид 5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(нафталин-1-ил)этил] пиримидин-4-карбоксамида

5-Метил-2-метилсульфинил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид (333 мг, 942 мкмоль) и *N*-метилпиперазин (283 мг, 2,83 ммоль) добавляют к ДМФ (5 мл) и нагревают до 50°C в течение 5 часов. Реакцию гасят водой с получением полутвердого вещества, которое фильтруют с получением желтого твердого вещества. Его очищают КФХ (элюируя этилацетатом и затем 5% 7*N* NH<sub>3</sub> в этилацетате) с получением прозрачной камеди. Камедь растворяют в диэтиловом эфире (1 мл), затем добавляют 4*N* HCl в 1,4-диоксане (5 мл) с получением твердого вещества, которое перемешивают в течение 20 мин затем фильтруют под азотом с получением гидрохлорида 5-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамида (167 мг, 41%) в виде желтого зернистого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,39 (шс, 1H), 9,13 (шс, 1H), 8,43 (шс, 1H), 8,23 (шс, 1H), 7,97 (шс, 1H), 7,91-7,80 (м, 1H), 7,74-7,42 (м, 4H), 5,90 (шс, 1H), 4,72 (шм, 2H), 3,63-3,32 (м, 4H), 3,04 (шм, 2H), 2,77 (шс, 3H), 2,21 (шс, 3H), 1,63 (шс, 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,94$ ,  $m/z=388,8$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 9:** *N*-[(1*R*)-1-(3,4-Диметоксифенил)этил]-2-метил-5-(2-метил-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)бензамид



Применение Общей методики 3 с 5-бром-*N*-[(1*R*)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метилбензамидом (620 мг, 1,64 ммоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - и 2-метилоктагидропирроло[3,4-с]пирролом (248 мг, 1,97 ммоль) при 110°C в течение ночи с очисткой КФХ (элюируя 0-50% MeOH в ДХМ) дает *N*-[(1*R*)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метил-5-(2-метил-

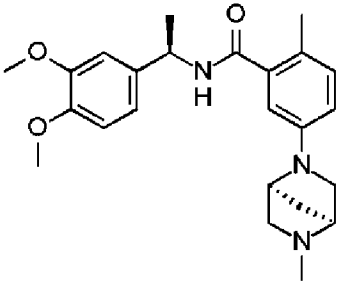
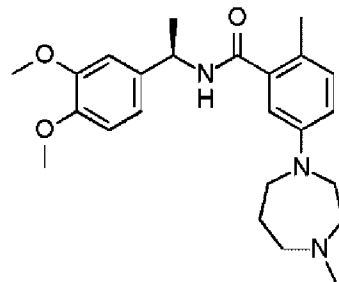
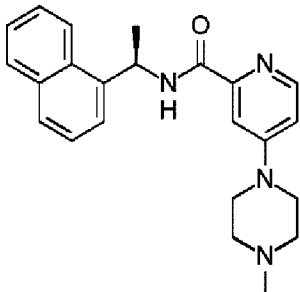
1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)бензамид (82 мг, 11%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,52 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,03 (м, 1H), 7,01 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 6,61 (дд,  $J=8,0$ , 2,5, 1H), 6,56 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,07 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,76 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,04 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,40 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,62$ ,  $m/z=422,9$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

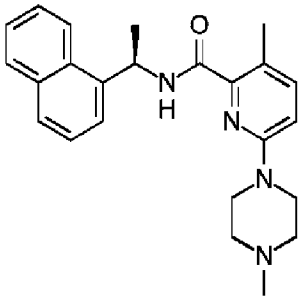
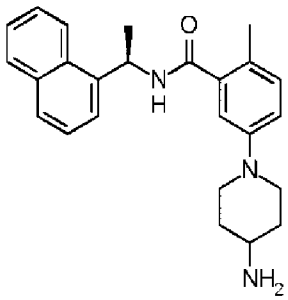
### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метил-5-(2-метил-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)бензамиду (Пример 9), с применением требуемого ароматического бромида - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) из требуемых коммерчески доступных материалов - и требуемого коммерчески доступного вторичного амина.

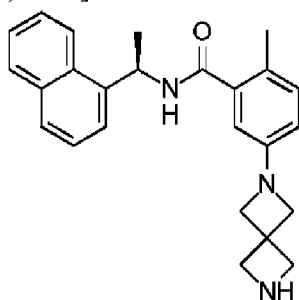
| Пример | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10     |           | <i>N</i> -[(1R)-1-(3,4-Диметоксифенил)этил]-2-метил-5-[(1S,5R)-3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил]бензамид<br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,03 (д, $J=8,4$ , 1H), 6,96-6,89 (м, 2H), 6,87-6,81 (м, 1H), 6,78-6,74 (м, 1H), 6,74-6,67 (м, 1H), 5,87 (д, 1H), 5,33-5,23 (м, 1H), 4,15-4,06 (м, 2H), 3,92-3,83 (м, 6H), 2,52 (шд, $J=11,0$ , 2H), 2,41 (д, $J=10,5$ , 2H), 2,28 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,01-1,88 (м, 4H), 1,58 (д, $J=6,9$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=2,93$ , $m/z=424,7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .        |
| 11     |           | <i>N</i> -[(1R)-1-(3,4-Диметоксифенил)этил]-2-метил-5-[(1R,5S)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]бензамид<br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,08-6,99 (м, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,87-6,82 (м, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 6,75-6,69 (м, 1H), 5,87 (д, 1H), 5,32-5,23 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,33-3,29 (м, 2H), 3,26-3,18 (м, 2H), 2,96 (шд, $J=10,7$ , 2H), 2,33 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,07-1,93 (м, 2H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,58 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=3,05$ , $m/z=424,7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ . |



|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3,4-Диметоксифенил)этил]-2-метил-5-[(1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,48 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,98 (шс, 1H), 6,94 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 6,86-6,83 (м, 2H), 6,49 (дд, <math>J=8,0</math>, 2,5, 1H), 6,41 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,02 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,19 (шс, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,34 (шс, 1H), 3,25 (дд, <math>J=9,0</math>, 2,0, 1H), 3,07 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,71 (дд, <math>J=9,0</math>, 2,0, 1H), 2,41 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,80 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,68 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,35 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,46</math>, <math>m/z=408,9</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p> |
| 13 |   | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3,4-Диметоксифенил)этил]-2-метил-5-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,52 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,03 (шс, 1H), 6,98 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,89 (м, 2H), 6,65 (дд, <math>J=8,5</math>, 3,0, 1H), 6,57 (д, <math>J=3,0</math>, 1H), 5,07 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,48 (м, 2H), 3,41 (т, <math>J=6,5</math>, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,88 (дт, <math>J=11,0</math>, 6,0, 2H), 1,40 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,69</math>, <math>m/z=410,8</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p>                                                                                                                                                                  |
| 14 |  | <p><b>4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиридин-2-карбоксамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,94 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 8,22 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 8,19 (д, <math>J=6,0</math>, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,85 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,65 (д, <math>J=7,0</math>, 1H), 7,59-7,48 (м, 3H), 7,44 (д, <math>J=3,0</math>, 1H), 6,99 (дд, <math>J=6,0</math>, 3,0, 1H), 5,95 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,37 (м, 4H), 2,41 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 1,65 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,71</math>, <math>m/z=373,8</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p>                                                                                                                                                                                                    |

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 |   | <p><b>3-Метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиридин-2-карбоксамида гидрохлорид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11,09 (шс, 1H), 8,81 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,25 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,96 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,84 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,65 (д, <i>J</i>=7,0, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,55 (д, <i>J</i>=8,5, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 5,89 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 4,41 (шд, <i>J</i>=14,0, 2H), 3,48 (шд, <i>J</i>=11,5, 2H), 3,28 (шт, <i>J</i>=13,0, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,80 (д, <i>J</i>=5,0, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,63 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,31, m/z=387,7 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| 16 |  | <p><b>5-(4-Амино-1-пиперидил)-2-метил-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,85 (д, <i>J</i>=7,9, 1H), 8,30 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 8,02 (д, <i>J</i>=7,9, 1H), 7,90 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 7,70-7,55 (м, 4H), 7,09 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 6,94 (дд, <i>J</i>=2,4, 8,4, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 5,95 (квин, <i>J</i>=7,1, 1H), 3,67-3,58 (м, 2H), 2,85-2,65 (м, 5H), 2,22 (с, 3H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,64 (д, <i>J</i>=6,9, 3H), 1,46-1,34 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,49, m/z=388,7 [M+H]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                 |

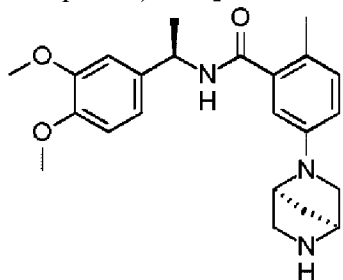
**Пример 17:** 5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



*трет*-Бутил 6-[4-метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (0,49 г, 1,01 ммоль) - получают по методике, аналогичной 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиридин-2-карбоксамиду (Пример 14) - растворяют в ДХМ (3 мл) и туда добавляют трифторуксусную кислоту (747 мкл, 10,1 ммоль) по каплям в течение одной минуты с получением прозрачного красного раствора, который перемешивают в течение ночи при КТ.

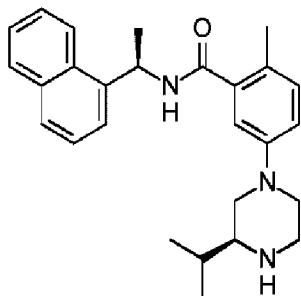
Реакционную смесь выливают непосредственно в предварительно уравновешенный (MeOH) 5 г СКО картридж и элюируют MeOH, затем 1N NH<sub>3</sub> в MeOH, с получением 5-(2,6-дизаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (248 мг, 61%) в виде бледно-желтого порошка. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (д, *J*=8,4, 1H), 7,88 (д, *J*=7,8, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,61-7,49 (м, 3H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,98 (д, *J*=9,2, 1H), 6,40-6,34 (м, 2H), 6,11 (квин, *J*=7,1, 1H), 5,94 (шд, *J*=8,1, 1H), 3,92-3,79 (м, 4H), 3,75 (с, 4H), 2,28 (с, 3H), 1,83-1,75 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,45, *m/z*=не видимый.

**Пример 18:** 5-[(1S,4S)-2,5-Диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-*N*-[(1R)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метил-бензамид



Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил (1S,4S)-5-[3-[[[(1R)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]карбамоил]-4-метил-фенил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилатом (170 мг, 343 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метил-5-[(1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамиду (Пример 12) - дает 5-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-*N*-[(1R)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метилбензамид (81 мг, 57%) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 (д, *J*=8,5, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,99 (д, *J*=8,0, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 6,53 (дд, *J*=8,0, 2,5, 1H), 6,45 (д, *J*=2,5, 1H), 5,06 (квин, *J*=7,0, 1H), 4,31 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (шс, 1H), 3,57 (с, 1H), 3,48 (дд, *J*=8,5, 2,0, 1H), 2,87 (д, *J*=9,0, 2H), 2,82 (д, *J*=9,0, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,78 (шд, *J*=9,0, 1H), 1,65 (шд, *J*=9,0, 1H), 1,40 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,54, *m/z*=394,8 [M-H]<sup>+</sup>.

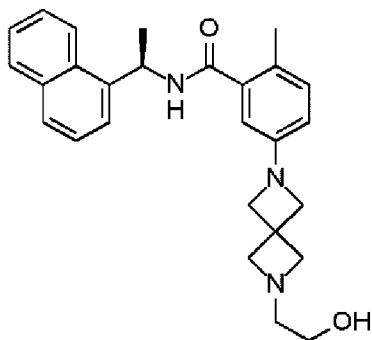
**Пример 19:** 5-[(3S)-3-Изопропилпиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



*трет*-Бутил (2S)-2-изопропил-4-[4-метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (91 мг, 176 мкмоль) - 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиридин-2-карбоксамид (Пример 14) - растворяют в ДХМ (2 мл), затем добавляют HCl в пропан-2-оле (6M, 294 мкл). Смесь затем перемешивают при КТ в течение ночи. Реакцию затем концентрируют в вакууме. Остаток

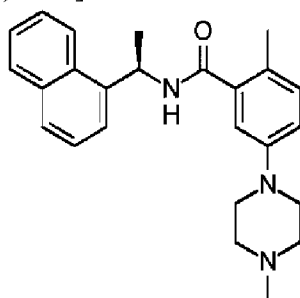
затем растворяют в MeOH, затем загружают в SCX2 картридж, который промывают MeOH, затем продукт элюируют 1М NH<sub>3</sub>/MeOH. Летучие вещества затем удаляют *в вакууме*. Продукт затем растирают с диэтиловым эфиром и твердый продукт выделяют с получением 5-[(3S)-3-изопропилпиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (7 мг, 9%) в виде не совсем белого порошка. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (д, *J*=8,4, 1H), 7,93-7,79 (м, 2H), 7,63-7,42 (м, 4H), 7,06 (с, 1H), 6,84 (с, 2H), 6,19-6,08 (м, 1H), 5,99-5,88 (м, 1H), 3,57-3,35 (м, 3H), 3,07 (шд, *J*=7,8, 5H), 2,92-2,66 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,81 (шд, *J*=6,7, 4H), 1,28-0,91 (м, 12H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=4,51, *m/z*=416,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 20:** 5-[6-(2-Гидроксиэтил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (100 мг, 259 мкмоль) (Пример 17), карбонат калия (103 мг, 747 мкмоль) и 2-бромэтанол (48,6 мг, 389 мкмоль) суспендируют в этаноле (3,1 мл) и реакционную смесь нагревают до 85°C в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ, затем добавляют воду (20 мл) и этилацетат (50 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-10% 1М NH<sub>3</sub> в MeOH в ДХМ) дает 5-[6-(2-гидроксиэтил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (28 мг, 24%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (д, *J*=8,2, 1H), 7,92-7,85 (м, 1H), 7,84-7,76 (м, 1H), 7,60-7,49 (м, 3H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,41-6,31 (м, 2H), 6,17-6,05 (м, 1H), 5,95-5,84 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 4H), 3,52 (т, 2H), 3,41-3,29 (м, 4H), 2,56 (т, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,79 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,44, *m/z*=430,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 21:** 2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



**Стадия А:** Метил 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоат

Применение Общей методики 3 с 1-метилпиперазином (6,75 мл, 60,9 ммоль) и метил

5-бром-2-метил-бензоатом (9,30 г, 40,6 ммоль) при 100°C в течение 2 часов дает метил 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоат (9,36 г, 93%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,20$ ,  $m/z=249,5$   $[M+H]^+$ .

**Стадия В:** гидрохлорид 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты

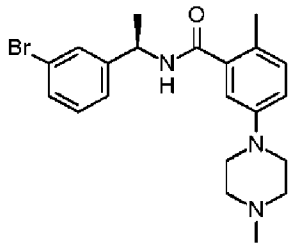
Моногидрат гидроксида лития (1,74 г, 41,5 ммоль) добавляют к раствору метил 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоата (9,36 г, 37,7 ммоль) в воде (20 мл) и ТГФ (20 мл) и реакционную смесь нагревают до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до КТ, затем добавляют диэтиловый эфир (70 мл) и воду (70 мл). Фазы разделяют и водную фазу подкисляют 2N HCl и воду затем удаляют *в вакууме* с получением не совсем белого твердого вещества. Его фильтруют и промывают диэтиловым эфиром, затем сушат с получением гидрохлорида 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (8,00 г, 78%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,45 (шс, 1H), 7,39 (д,  $J=3,0$ , 1H), 7,19 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,11 (дд,  $J=8,5$ , 3,0, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,44 (м, 2H), 3,17-3,09 (м, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,41 (м, 3H).

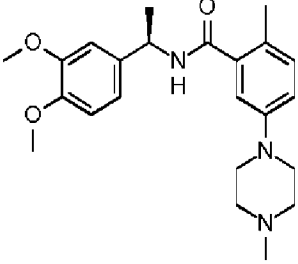
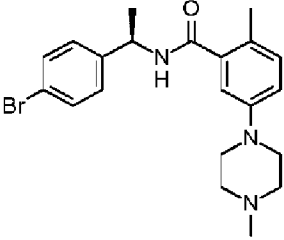
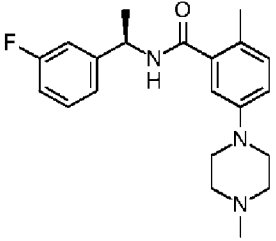
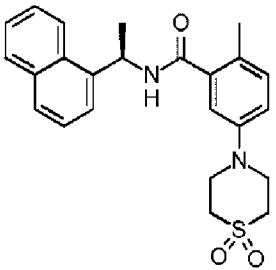
**Стадия С:** 2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид

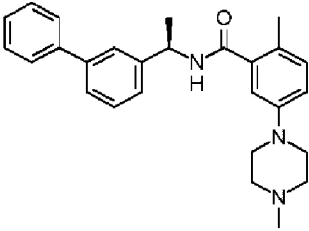
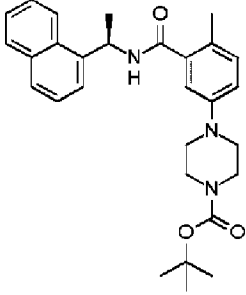
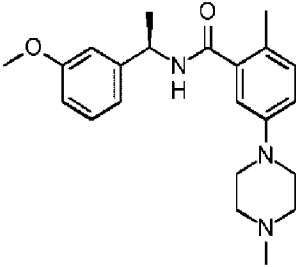
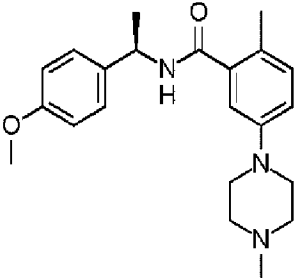
Применение Общей методики 1 с (1R)-1-(1-нафтил)этанаминном (47 мг, 274 мкмоль) и гидрохлоридом 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (71 мг, 302 мкмоль) с очисткой КФХ (элюируя 0-50% MeOH в ДХМ) дает 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (50 мг, 45%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,80 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,24 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,97 (м, 1H), 7,84 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,63-7,58 (м, 2H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,05 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,90 (дд,  $J=8,5$ , 3,0, 1H), 6,85 (д,  $J=3,0$ , 1H), 5,89 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,09 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,58 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,52$ ,  $m/z=386,8$   $[M-H]^+$ .

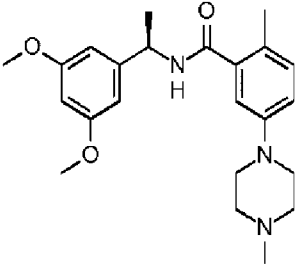
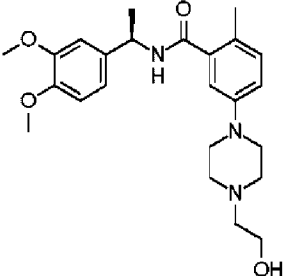
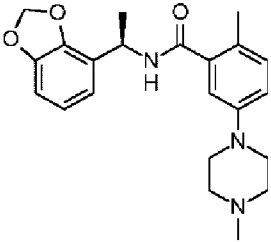
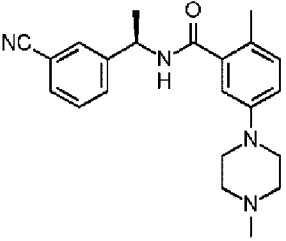
**Другие Примеры**

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 21), с применением требуемого коммерчески доступного вторичного амина на Стадии А и требуемого коммерчески доступного амина на Стадии С.

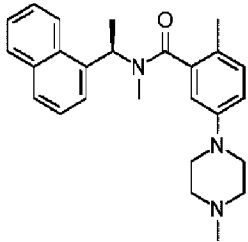
| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22     |  | <p><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,68 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 3,0, 1H), 6,85 (д, <math>J=3,0</math>, 1H), 5,08 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,11 (м, 4H), 2,46 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,42 (д, <math>J=7,0</math>, 3H).</p> |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     | ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,49$ , $m/z=414,7/416,7$ $[M-H]^-$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 23 |    | <b><i>N</i>-[(1R)-1-(3,4-Диметоксифенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,55 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,06 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,92-6,87 (м, 3H), 6,84-6,81 (м, 2H), 5,10-5,03 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,14-3,06 (м, 4H), 2,53-2,48 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,20-2,14 (м, 3H), 1,40 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=2,88$ , $m/z=396,8$ $[M-H]^-$ .                                                                                               |
| 24 |    | <b><i>N</i>-[(1R)-1-(4-Бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,66 (д, $J=8,0$ , 1H), 7,54 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,0$ , 1H), 6,90 (дд, $J=8,5$ , 3,0, 1H), 6,84 (д, $J=3,0$ , 1H), 5,06 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,10 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,41 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,46$ , $m/z=414,7/416,7$ $[M-H]^-$ .                                                                                       |
| 25 |  | <b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Фторфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,66 (д, $J=8,0$ , 1H), 7,38 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 2H), 6,91 (дд, $J=8,5$ , 3,0, 1H), 6,85 (д, $J=3,0$ , 1H), 5,11 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,11 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,42 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,19$ , $m/z=354,7$ $[M-H]^-$ .                                                                                             |
| 26 |  | <b>5-(1,1-Диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-2-метил-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,23 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,83 (д, $J=8,2$ , 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,85-6,78 (м, 2H), 6,13 (квин, $J=7,1$ , 1H), 6,09-6,08 (м, 1H), 5,89 (шд, $J=8,2$ , 1H), 5,95-5,86 (м, 1H), 3,75-3,68 (м, 4H), 3,06-2,99 (м, 4H), 1,81 (д, $J=7,1$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,47$ , $m/z=421,7$ $[M-H]^-$ . |

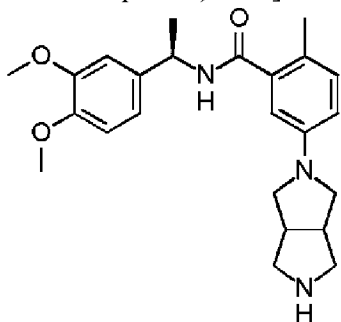
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 |    | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(3-фенилфенил)этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,70 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,71 (шс, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,54 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,0, 3,0, 1H), 6,87 (д, <i>J</i>=3,0, 1H), 5,19 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,48 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,79, <i>m/z</i>=412,8 [M-H]<sup>+</sup>.</p> |
| 28 |   | <p><b>трет-Бутил 4-[4-метил-3-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 7,88 (д, <i>J</i>=7,9, 1H), 7,86-7,78 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 6,88-6,80 (м, 2H), 6,16-6,09 (м, 1H), 5,92 (шд, <i>J</i>=8,2, 1H), 3,57-3,47 (м, 4H), 3,08-2,94 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 1,80 (д, <i>J</i>=6,7, 3H), 1,47 (с, 9H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=4,16, <i>m/z</i>=472,9 [M-H]<sup>+</sup>.</p>           |
| 29 |  | <p><b>N-[(1R)-1-(3-Метоксифенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,27 (м, 1H), 7,08 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 6,96 (д, <i>J</i>=7,6, 1H), 6,92 (д, <i>J</i>=2,4, 2H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,85-6,79 (м, 1H), 5,92 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 5,29 (квин, <i>J</i>=6,7, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,21-3,11 (м, 4H), 2,60-2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,58 (д, <i>J</i>=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,12, <i>m/z</i>=368,6 [M-H]<sup>+</sup>.</p>                                    |
| 30 |  | <p><b>N-[(1R)-1-(4-Метоксифенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,55 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,05 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,89 (м, 3H), 6,82 (д, <i>J</i>=3,0, 1H), 5,06 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,40 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,26, <i>m/z</i>=366,7</p>                                                                                                                  |

|    |                                                                                     | [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31 |    | <b><i>N</i>-[(1R)-1-(3,5-Диметоксифенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,59 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> =8,4, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i> =2,7, 8,4, 1H), 6,84 (д, <i>J</i> =2,6, 1H), 6,57 (д, <i>J</i> =2,1, 2H), 6,36 (т, <i>J</i> =2,1, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 6H), 3,15-3,06 (м, 4H), 2,48-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,39 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R <sub>T</sub> =3,56, <i>m/z</i> =398,6 [M+H] <sup>+</sup> .                                                       |
| 32 |   | <b><i>N</i>-[(1R)-1-(3,4-Диметоксифенил)этил]-5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метил-бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,59 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,02 (д, <i>J</i> =1,5, 1H), 6,91-6,87 (м, 3H), 6,82 (д, <i>J</i> =3,0, 1H), 5,06 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 4,46 (шт, <i>J</i> =5,0, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,53 (кв, <i>J</i> =6,0, 2H), 3,09 (м, 4H), 2,55 (м, 4H), 2,43 (т, <i>J</i> =6,0, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,40 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,43, <i>m/z</i> =426,8 [M-H] <sup>-</sup> . |
| 33 |  | <b>Гидрохлорид <i>N</i>-[(1R)-1-(1,3-бензодиоксол-4-ил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,59 (шс, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,02-6,93 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,88-6,84 (м, 2H), 6,03-5,95 (м, 2H), 5,04 (с, 1H), 3,89-3,67 (м, 5H), 3,49 (шс, 2H), 3,12 (шд, <i>J</i> =9,2, 2H), 2,81 (шс, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,39 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,27 <i>m/z</i> =380,8 [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                       |
| 34 |  | <b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Цианофенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,67 (с, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,58 (д, <i>J</i> =7,9, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 6,94-6,88 (м, 2H), 5,98 (шд, <i>J</i> =7,3, 1H), 5,31 (квин, <i>J</i> =7,2, 1H), 3,20-3,14 (м, 4H), 2,60-2,54 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 3H), 1,61-1,56 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,03 <i>m/z</i> =363,6 [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                        |



|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35 |  | <p><b><i>N</i>,2-диметил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,15 (шс, 1H), 7,99 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,94 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,68 (д, <i>J</i>=7,0, 1H), 7,63-7,55 (м, 3H), 7,05 (шс, 1H), 6,85 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,0, 1H), 6,58 (м, 1H), 3,06 (м, 4H), 2,25 (шс, 3H), 2,20 (шс, 3H), 1,69 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <i>R</i><sub>T</sub>=3,82, <i>m/z</i>=402,6 [M+H]<sup>+</sup>.</p> |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Пример 36:** 5-(2,3,3а,4,6,6а-Гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метил-бензамид

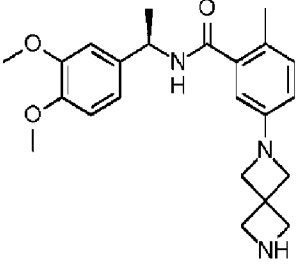


Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 2-[3-[(1*R*)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]карбамоил]-4-метил-фенил]-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-карбоксилатом (145 мг, 285 мкмоль) - получают по методике, аналогичной 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 21) - дает 5-(2,3,3а,4,6,6а-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метилбензамид (64 мг, 52%) в виде белого кристаллического твердого вещества после растирания с петролейным эфиром. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 (шд, *J*=8,0, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,01 (д, *J*=8,5, 1H), 6,90 (м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,55 (м, 1H), 5,10 (квин, *J*=7,0, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,01 (шд, *J*=9,5, 2H), 2,96 (шдд, *J*=10,5, 6,0, 2H), 2,80 (м, 2H), 2,64 (шд, *J*=9,5, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,40 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): *R*<sub>T</sub>=4,30, *m/z*=408,8 [M-H]<sup>-</sup>.

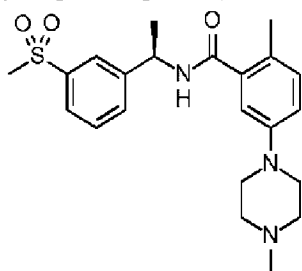
#### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 5-(2,3,3а,4,6,6а-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метил-бензамиду (Пример 36).

| Пример | Структура | Название и аналитические данные |
|--------|-----------|---------------------------------|
|--------|-----------|---------------------------------|

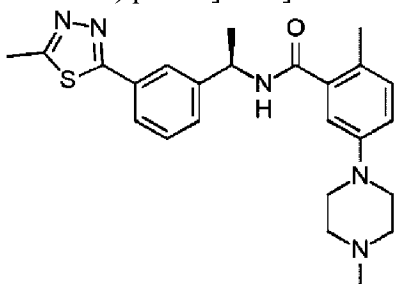
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37 |  | <b>5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-[(1R)-1-(3,4-диметоксифенил)этил]-2-метил-бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,55-8,45 (м, 1H), 7,07-6,94 (м, 3H), 6,93-6,85 (м, 2H), 6,43 (дд, <i>J</i> =2,4, 8,2, 1H), 6,38-6,32 (м, 1H), 5,11-5,02 (м, 1H), 4,22-4,11 (м, 4H), 3,98-3,90 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,40 (д, <i>J</i> =6,9, 3H).<br>ЖХ-МС (Способ А): R <sub>T</sub> =2,99, <i>m/z</i> =396,6 [M+H] <sup>+</sup> . |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Пример 38:** 2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(3-метилсульфонилфенил)этил] бензамид



В инертной атмосфере, N-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (199 мг, 478 мкмоль) (Пример 22), метансульфинат натрия (73 мг, 717 мкмоль), комплекс трифторметансульфоната меди(I) с бензолом (24 мг, 48 мкмоль) и (+/-)-*транс*-1,2-диаминоциклогексан (22 мг, 191 мкмоль, 23,0 мкл) растворяют в ДМСО (1,32 мл) и реакционную смесь нагревают до 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют 2М карбонат калия (10 мл) и этилацетат (50 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-20% 1М NH<sub>3</sub> в MeOH в ДХМ) дает 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(3-метилсульфонилфенил)этил]бензамид (31 мг, 15%) в виде не совсем белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ 8,00-7,93 (м, 1H), 7,85 (д, *J*=7,8, 1H), 7,69 (д, *J*=7,6, 1H), 7,61-7,53 (м, 1H), 7,10 (д, *J*=8,4, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 6,09-5,99 (м, 1H), 5,41-5,32 (м, 1H), 3,23-3,13 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 2,60-2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,58 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=2,61, *m/z*=416,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 39:** 2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этил]бензамид



**Стадия А:** *трет*-Бутил *N*-[(1*R*)-1-(3-бромфенил)этил]карбамат

Ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,74 г, 12,5 ммоль) добавляют к раствору (1*R*)-1-(3-бромфенил)этанамина (2,39 г, 12,0 ммоль) в ДХМ (50 мл), и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение ночи. Добавляют воду (120 мл) и ДХМ (100 мл) и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют ДХМ (100 мл) и объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-50% этилацетатом в петролейном эфире) дает *трет*-бутил *N*-[(1*R*)-1-(3-бромфенил)этил]карбамат (2,50 г, 70%) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (шс, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 4,76 (м, 2H), 1,43 (м, 12H).

**Стадия В:** *трет*-Бутил *N*-[(1*R*)-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]карбамат

Дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (843 мг, 1,15 ммоль) добавляют к дегазированному раствору *трет*-бутил *N*-[(1*R*)-1-(3-бромфенил)этил]карбамата (3,46 г, 11,5 ммоль), ацетата калия (3,39 г, 34,6 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (3,51 г, 13,8 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ в течение ночи. Добавляют воду (100 мл), насыщенный раствор соли (50 мл) и этилацетат (150 мл) и фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-25% этилацетат в петролейном эфире) дает *трет*-бутил *N*-[(1*R*)-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]карбамат (2,00 г, 50%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (м, 1H), 7,70 (д, *J*=7,5, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,34 (т, *J*=7,5, 1H), 4,80 (м, 2H), 1,45 (д, *J*=6,5, 3H), 1,42 (шс, 9H), 1,35 (с, 12H).

**Стадия С:** *трет*-Бутил *N*-[(1*R*)-1-[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этил]карбамат

Применение Общей методики 2 с *трет*-бутил *N*-[(1*R*)-1-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]карбаматом (200 мг, 576 мкмоль) и 2-бром-5-метил-1,3,4-тиадиазолом (103 мг, 576 мкмоль) при 85°C в течение ночи дает *трет*-бутил *N*-[(1*R*)-1-[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этил]карбамат (75 мг, 41%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (Способ В): *R*<sub>T</sub>=3,70, *m/z*=220,4 [МН-Вос]<sup>+</sup>.

**Стадия D:** гидрохлорид (1*R*)-1-[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этанамина

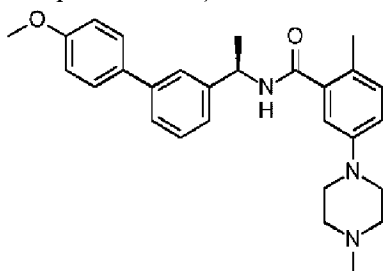
Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил *N*-[(1*R*)-1-[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этил]карбаматом (84 мг, 262 мкмоль) дает гидрохлорид (1*R*)-1-[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этанамина (67 мг, колич.) в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (шс, 3H), 8,16 (шс, 1H), 7,94 (д, *J*=8,0, 1H), 7,71 (д, *J*=8,0, 1H), 7,61 (т, *J*=8,0, 1H), 4,53 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,56 (д, *J*=7,0, 3H).

**Стадия Е:** 2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этил]бензамид

Применение Общей методики 1 с гидрохлоридом (1*R*)-1-[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этанамина (67 мг, 306 мкмоль) и 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-

ил)бензойной кислотой (79 мг, 336 мкмоль) (Пример 21, Стадия В) дает 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-[3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этил]бензамид (68 мг, 49%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,80 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,03 (с, 1H), 7,79 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,57 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,52 (т,  $J=7,5$ , 1H), 7,09 (д,  $J=8,0$ , 1H), 6,94 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,91 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,18 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,21 (м, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,75 (м, 4H), 2,44 (шс, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,48 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,49$ ,  $m/z=434,9$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

**Пример 40:** *N*-[(1*R*)-1-[3-(4-Метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

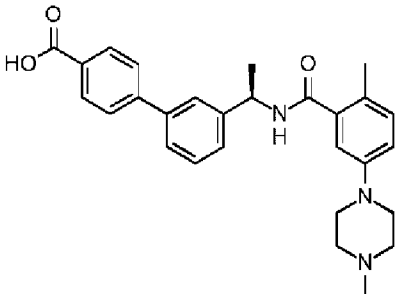
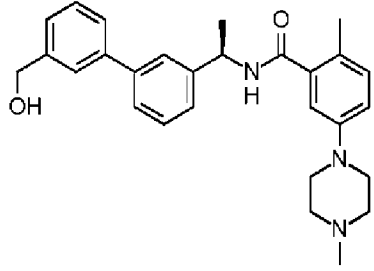
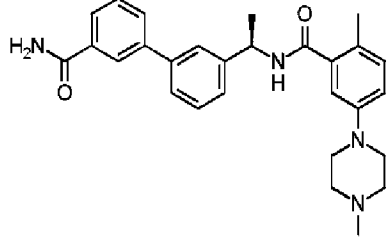


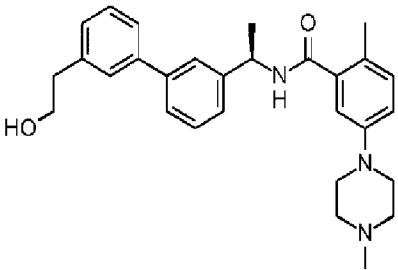
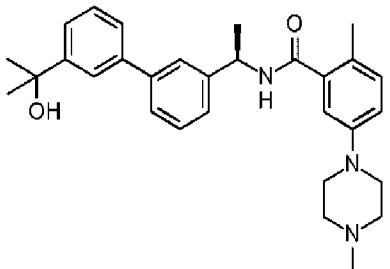
Применение Общей методики 2 с *N*-[(1*R*)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (Пример 22) (99 мг, 238 мкмоль) и (4-метоксифенил)бороновой кислотой (40 мг, 262 мкмоль) при 85°C в течение 3,5 часов с очисткой КФХ (элюируя 0-35%  $\text{MeOH}$  в ДХМ) дает *N*-[(1*R*)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (40 мг, 34%) в виде рыжевато-коричневого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,69 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,66 (шс, 1H), 7,60 (д,  $J=8,5$ , 2H), 7,48 (м, 1H), 7,39 (т,  $J=7,5$ , 1H), 7,32 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,06 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,03 (д,  $J=8,5$ , 2H), 6,91 (дд,  $J=8,5$ , 3,0, 1H), 6,86 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,17 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,81 (с, 3H), 3,09 (м, 4H), 2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,47 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,72$ ,  $m/z=442,9$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

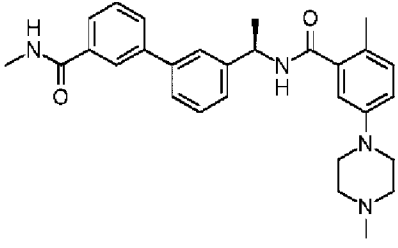
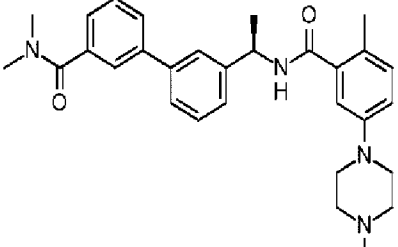
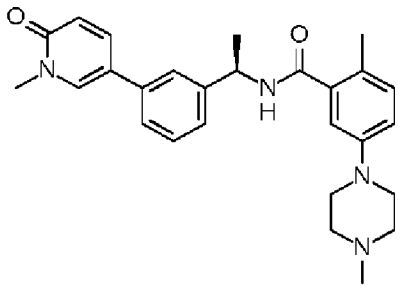
### Другие Примеры

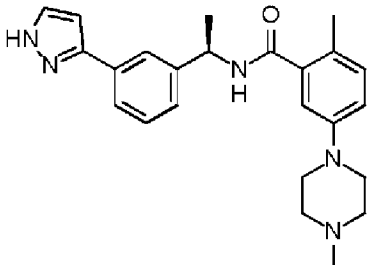
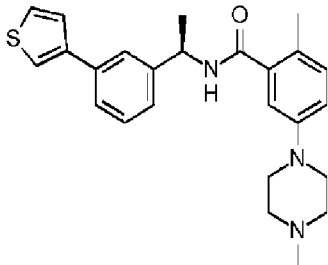
Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40), с применением требуемого коммерчески доступного боронового эфира или кислоты, с указанным примером промежуточного соединения.

| Пример<br>(Промежуточное<br>соединение) | Структура | Название и аналитические данные |
|-----------------------------------------|-----------|---------------------------------|
|                                         |           |                                 |

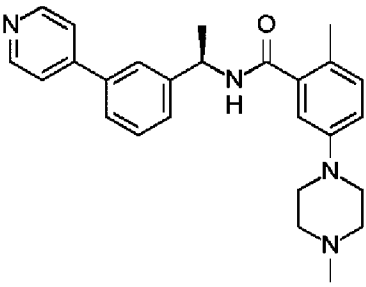
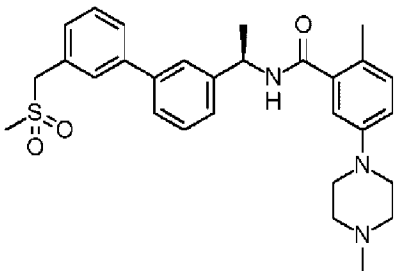
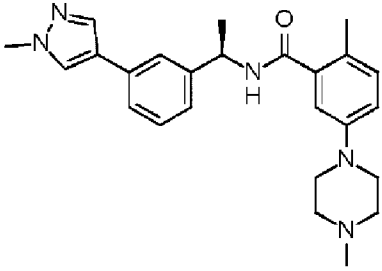
|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>41</b><br/>(Пример 22)</p> |    | <p><b>4-[3-[(1R)-1-[[2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]бензойная кислота</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,72 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 8,05 (д, <math>J=8,0</math>, 2H), 7,82-7,79 (м, 3H), 7,62 (м, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,13 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,99 (дд, <math>J=8,5</math>, 3,0, 1H), 6,92 (д, <math>J=3,0</math>, 1H), 5,21 (квин, <math>J=7,5</math>, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,49 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=1,98</math>, <math>m/z=456,9</math> [М-Н]<math>^-</math>.</p>                                                                                                                                                                 |
| <p><b>42</b><br/>(Пример 22)</p> |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-[3-(Гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,71 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,70 (шс, 1H), 7,61 (шс, 1H), 7,53 (шс, 1H), 7,52 (шс, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,38 (шд, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,33 (шд, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,06 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,0</math>, 3,0, 1H), 6,86 (д, <math>J=3,0</math>, 1H), 5,25 (шт, <math>J=4,0</math>, 1H), 5,18 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,58 (д, <math>J=4,0</math>, 2H), 3,10 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,48 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,22</math>, <math>m/z=442,8</math> [М-Н]<math>^-</math>.</p> |
| <p><b>43</b><br/>(Пример 22)</p> |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-(3-Карбамоилфенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,72 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 8,17 (шс, 1H), 8,10 (шс, 1H), 7,87 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 7,60 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,55 (т, <math>J=8,0</math>,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

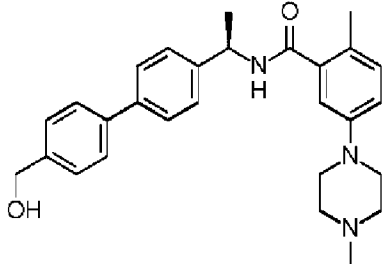
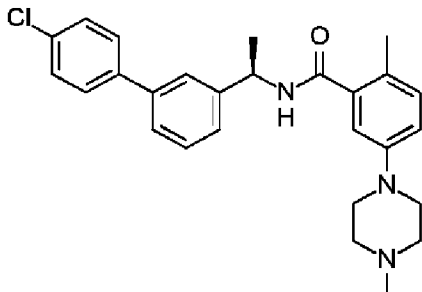
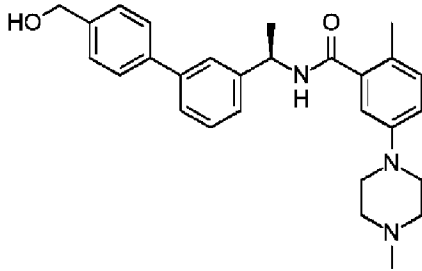
|                   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                     | 1H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,06 (д, $J=8,0$ , 1H), 6,90 (дд, $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,86 (д, $J=3,0$ , 1H), 5,20 (квин, $J=7,5$ , 1H), 3,09 (м, 4H), 2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,49 (д, $J=7,5$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=2,97$ , $m/z=455,8$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 44<br>(Пример 22) |   | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-[3-(2-Гидроксиэтил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,71 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,69 (шс, 1H), 7,52-7,47 (м, 3H), 7,43 (т, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,23 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,07 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,86 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,18 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,69 (т, <math>J=5,0</math>, 1H), 3,66 (м, 2H), 3,10 (м, 4H), 2,80 (т, <math>J=7,0</math>, 2H), 2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,48 (д, <math>J=7,0</math>, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,67</math>, <math>m/z=456,8</math> [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| 45<br>(Пример 22) |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-[3-(1-Гидрокси-1-метилэтил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,72 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,75 (шс, 1H), 7,68 (шс, 1H), 7,51 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,47-7,38 (м, 5H), 7,06 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,86 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,19 (квин, <math>J=7,5</math>, 1H), 5,08 (с, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,48 (м, 9H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,60</math>, <math>m/z=470,9</math> [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                                                                                                              |

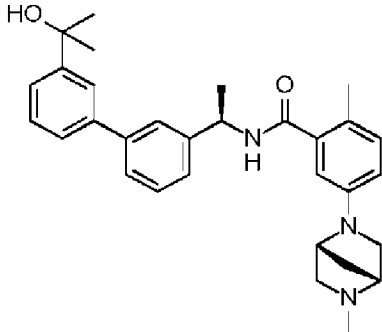
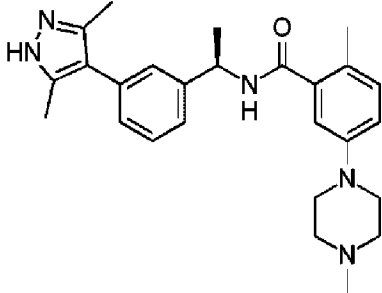
|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>46</b><br/>(Пример 22)</p> |    | <p><b>2-Метил-N-[(1R)-1-[3-[3-(метилкарбамоил)фенил]фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,72 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,56 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,76 (шс, 1H), 7,60 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,56 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,47 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,42 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,36 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,20 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,09 (м, 4H), 2,82 (д, <i>J</i>=4,5, 3H), 2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,49 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,12, <i>m/z</i>=469,9 [M-H]<sup>+</sup>.</p> |
| <p><b>47</b><br/>(Пример 22)</p> |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-[3-(диметилкарбамоил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67-7,56 (м, 3H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,00 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 5,39-5,39 (м, 1H), 3,26-3,15 (м, 7H), 3,00 (с, 3H), 2,62-2,54 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,34-2,30 (м, 3H), 1,64 (д, <i>J</i>=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,27 <i>m/z</i>=484,0 [M-H]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                                                         |
| <p><b>48</b><br/>(Пример 22)</p> |  | <p><b>2-Метил-N-[(1R)-1-[3-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,64 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,12 (д, <i>J</i>=3,0, 1H), 7,81 (дд, <i>J</i>=9,5, 3,0, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,39 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,32 (д, <i>J</i>=7,5,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

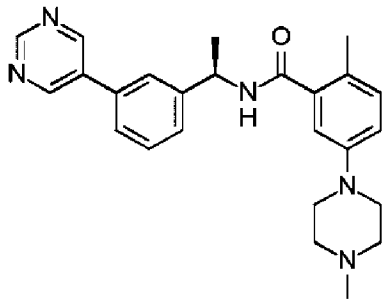
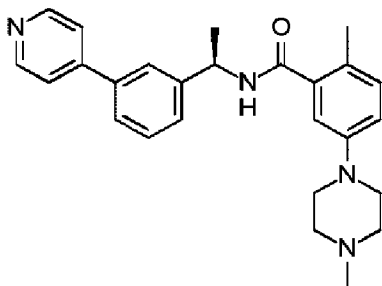
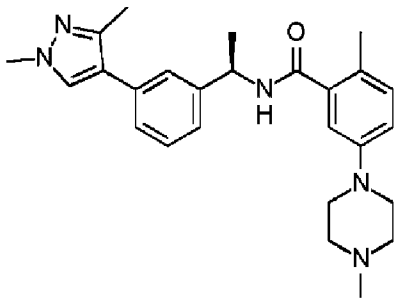
|                   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                     | 1H), 7,06 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,91 (дд, $J=8,0$ , 3,0, 1H), 6,85 (д, $J=3,0$ , 1H), 6,50 (д, $J=9,5$ , 1H), 5,16 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,52 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,45 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,05$ , $m/z=443,9$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 49<br>(Пример 22) |   | <b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 13,31 (шс, 0,25H), 12,87 (шс, 0,75H), 8,59 (м, 1H), 7,88 (шс, 1H), 7,80 (м, 1H), 6,78-6,72 (м, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,91 (дд, $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,87 (д, $J=2,5$ , 1H), 6,66 (м, 1H), 5,15 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,11 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,46 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,11$ , $m/z=402,9$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                               |
| 50<br>(Пример 22) |  | <b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-(3-тиенил)фенил]этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,67 (д, $J=8,0$ , 1H), 7,84 (дд, $J=3,0$ , 1,5, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,66 (дд, $J=5,0$ , 3,0, 1H), 7,59 (шд, $J=7,5$ , 1H), 7,55 (дд, $J=5,0$ , 1,5, 1H), 7,38 (т, $J=7,5$ , 1H), 7,32 (шд, $J=7,5$ , 1H), 7,06 (д, $J=8,0$ , 1H), 6,91 (дд, $J=8,0$ , 3,0, 1H), 6,86 (д, $J=3,0$ , 1H), 5,16 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,11 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,47 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,75$ , $m/z=418,8$ [M-H] <sup>-</sup> . |

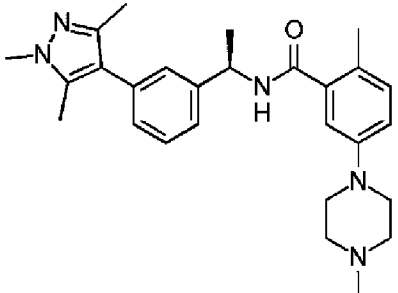
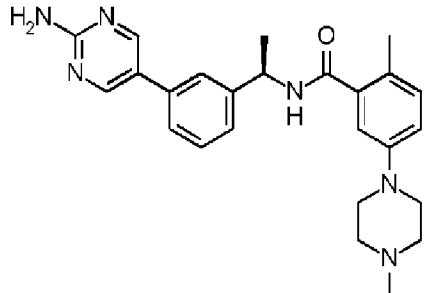


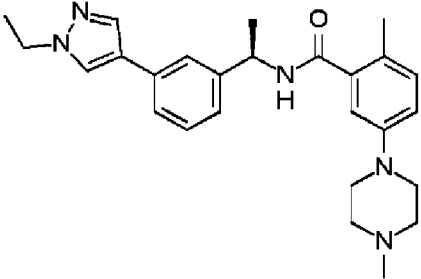
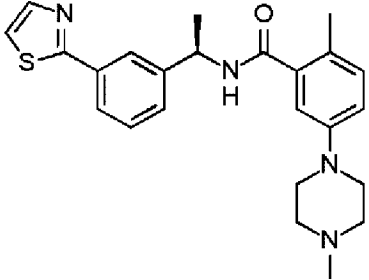
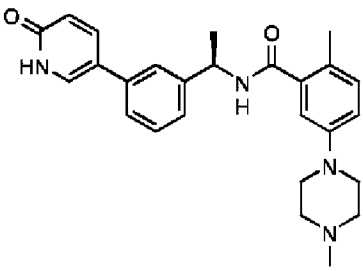
|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>51</b><br/>(Пример 22)</p> |    | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-(4-пиридил)фенил]этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,71 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,65 (м, 2H), 7,85 (шс, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,87 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,21 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,48 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,23, <i>m/z</i>=413,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| <p><b>52</b><br/>(Пример 22)</p> |   | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-[3-(метилсульфонилметил)фенил]фенил]этил] бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66-7,56 (м, 3H), 7,53-7,35 (м, 5H), 7,14-7,03 (м, 1H), 6,96-6,84 (м, 2H), 6,03 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 5,45-5,25 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,19-3,13 (м, 4H), 2,79 (с, 3H), 2,61-2,51 (м, 4H), 2,39-2,20 (м, 6H), 1,64 (д, <i>J</i>=6., 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,45, <i>m/z</i>=504,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                                          |
| <p><b>53</b><br/>(Пример 22)</p> |  | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,63 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,42 (д, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,32 (т, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,21 (д, <i>J</i>=7,8, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=2,6, 8,4, 1H), 6,86 (д, <i>J</i>=2,6, 1H), 5,12 (квин, <i>J</i>=7,3, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,14-3,07 (м, 4H), 2,46-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с,</p>                   |

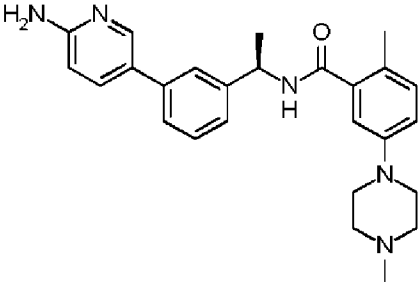
|                   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                     | 3H), 1,45 (д, $J=7,3$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,23$ , $m/z=418,7$ $[M+H]^+$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 54<br>(Пример 24) |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-[4-(Гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,67 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,64-7,62 (м, 4H), 7,47 (д, <math>J=8,0</math>, 2H), 7,40 (д, <math>J=8,0</math>, 2H), 7,06 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,87 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,20 (т, <math>J=6,0</math>, 1H), 5,14 (м, 1H), 4,54 (д, <math>J=6,0</math>, 2H), 3,11 (м, 4H), 2,46 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,46 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,07</math>, <math>m/z=442,8</math> <math>[M-H]^-</math>.</p> |
| 55<br>(Пример 22) |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-(4-Хлорфенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,60-7,54 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,48-7,36 (м, 5H), 7,09 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,88 (дд, <math>J=2,6</math>, 8,4, 1H), 5,98 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 5,43-5,34 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,59-2,51 (м, 4H), 2,38-2,29 (м, 6H), 1,72-1,51 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <math>R_T=4,07</math>, <math>m/z=446,9</math> <math>[M-H]^+</math>.</p>                                                                                                                                |
| 56<br>(Пример 22) |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-[4-(Гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,62-7,53 (м, 3H), 7,50 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 7,47-7,39 (м, 3H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,13-7,09 (м,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                                                     | <p>1 H), 6,90-6,84 (м, 2H), 6,05 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 5,43-5,35 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,12-3,04 (м, 4H), 2,59-2,49 (м, 4H), 2,39-2,27 (м, 7H), 1,63 (д, <math>J=6,7</math>, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,12</math> <math>m/z=442,8</math> <math>[M-H]^+</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>57</b><br/>(Пример 123)</p> |   | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-[3-(1-Гидрокси-1-метил-этил)фенил] фенил]этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,70 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,69 (шс, 1H), 7,51 (шд, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,48-7,46 (м, 2H), 7,43 (т, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 6,99 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,54 (дд, <math>J=8,0</math>, 2,5, 1H), 6,48 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,18 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,22 (шс, 1H), 3,38 (шс, 1H), 3,28 (дд, <math>J=9,0</math>, 2,0, 1H), 3,13 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,70 (дд, <math>J=9,5</math>, 2,0, 1H), 2,44 (д, <math>J=9,5</math>, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,83 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,72 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,46 (м, 9H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,77</math>, <math>m/z=483,0</math> <math>[M-H]^+</math>.</p> |
| <p><b>58</b><br/>(Пример 22)</p>  |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,45-7,35 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,19 (д, <math>J=7,6</math>, 1H), 7,08 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 6,93 (д, <math>J=2,4</math>, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,01 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 5,43-5,29 (м, 1H), 3,20-3,11 (м, 4H), 2,63-2,48 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (с, 6H), 1,62 (д, <math>J=6,7</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,04</math>,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

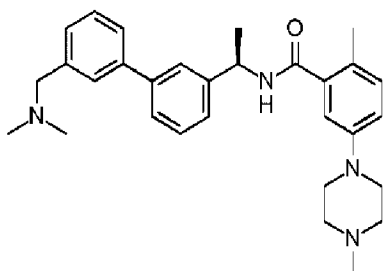
|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |                                                                                     | $m/z=430,8$ [M-H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>59</b><br/>(Пример 22)</p> |    | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<br/>N-[(1R)-1-(3-пириимидин-5-<br/>илфенил)этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,21 (шс, 1H), 9,15 (шс, 2H), 8,68 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,85 (шс, 1H), 7,70 (дт, <i>J</i>=6,5, 2,0, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,87 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,21 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,10-3,09 (м, 4H), 2,44-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,49 (д, <i>J</i>=7,0, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,07,<br/><math>m/z=414,8</math> [M-H]<sup>+</sup>.</p> |
| <p><b>60</b><br/>(Пример 22)</p> |  | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<br/>N-[(1R)-1-[3-(3-<br/>пиридил)фенил]этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,71 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,65-8,64 (м, 2H), 7,85 (шс, 1H), 7,71-7,70 (м, 2H), 7,68-7,67 (м, 1H), 7,51-7,50 (м, 2H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,87 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,21 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,10-3,09 (м, 4H), 2,44-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,48 (д, <i>J</i>=7,0, 3H).</p> <p>ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,23,<br/><math>m/z=413,9</math> [M-H]<sup>+</sup>.</p>            |
| <p><b>61</b><br/>(Пример 22)</p> |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-<br/>ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-<br/>метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,66 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,45 (шс, 1H), 7,34 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,28 (шд, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,24 (шд, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,85 (д, <i>J</i>=2,5,</p>                                                                                                                                                                                                   |

|                   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                     | 1H), 5,13 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,79 (с, 3H), 3,09-3,08 (м, 4H), 2,44-2,43 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,45 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,38$ , $m/z=430,9$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 62<br>(Пример 22) |    | <b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1,3,5-триметилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,67 (д, $J=8,0$ , 1H), 7,37 (т, $J=7,5$ , 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 7,12 (д, $J=7,5$ , 1H), 7,06 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,90 (дд, $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,84 (д, $J=2,5$ , 1H), 5,15 (квин, $J=7,5$ , 1H), 3,70 (с, 3H), 3,09-3,08 (м, 4H), 2,44-2,42 (м, 4H), 2,23 (с, 6H), 2,17 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,46 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,53$ , $m/z=445,0$ [M-H] <sup>-</sup> .                 |
| 63<br>(Пример 22) |  | <b>N-[(1R)-1-[3-(2-Аминопиримидин-5-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,66 (д, $J=8,5$ , 1H), 8,57 (с, 2H), 7,66 (шс, 1H), 7,49 (д, $J=7,5$ , 1H), 7,40 (т, $J=7,5$ , 1H), 7,34 (д, $J=7,5$ , 1H), 7,06 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,91 (дд, $J=8,0$ , 2,5, 1H), 6,85 (д, $J=2,5$ , 1H), 6,79 (шс, 2H), 5,17 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,09-3,08 (м, 4H), 2,45-2,44 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,46 (д, $J=7,5$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,21$ , $m/z=429,9$ [M-H] <sup>-</sup> . |

|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>64</b><br/>(Пример 22)</p> |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-(1-Этилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,63 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,61 (шс, 1H), 7,43 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,32 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,21 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,86 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,12 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 4,16 (кв, <i>J</i>=7,5, 2H), 3,10-3,09 (м, 4H), 2,44-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,45 (д, <i>J</i>=7,0, 3H), 1,41 (т, <i>J</i>=7,5, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <i>R</i><sub>T</sub>=3,42, <i>m/z</i>=431,0 [M-H]<sup>+</sup>.</p> |
| <p><b>65</b><br/>(Пример 22)</p> |  | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1R)-1-(3-тиазол-2-ил)фенил]этилбензамид</b><br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (с, 1H), 7,91-7,81 (м, 2H), 7,51-7,39 (м, 2H), 7,34 (д, <i>J</i>=3,4, 1H), 7,08 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 6,95 (д, <i>J</i>=2,4, 1H), 6,93-6,82 (м, 1H), 6,02 (шд, <i>J</i>=7,6, 1H), 5,38 (квин, <i>J</i>=7,2, 1H), 3,22-3,13 (м, 4H), 2,61-2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,64 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <i>R</i><sub>T</sub>=3,40 <i>m/z</i>=419,7 [M-H]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                          |
| <p><b>66</b><br/>(Пример 22)</p> |  | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1R)-1-[3-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)фенил]этил]бензамид</b><br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11,85 (шс, 1H), 8,64 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 7,83 (дд, <i>J</i>=2,8, 9,5, 1H), 7,69 (д, <i>J</i>=2,3, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,42 (д, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,37 (т, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,30 (д, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=2,8, 8,4, 1H),</p>                                                                                                                                                                                                                                       |

|                   |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                   | 6,84 (д, $J=2,6$ , 1H), 6,45 (д, $J=9,5$ , 1H), 5,15 (квин, $J=7,3$ , 1H), 3,10 (шс, 4H), 2,46-2,42 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,45 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,02$ , $m/z=431,7$ $[M+H]^+$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 67<br>(Пример 22) |  | <b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-(6-Амино-3-пиридил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,67 (д, $J=8,5$ , 1H), 8,25 (д, $J=2,3$ , 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,06 (д, $J=8,4$ , 1H), 6,91 (дд, $J=2,4$ , 8,5, 1H), 6,85 (д, $J=2,0$ , 1H), 6,53 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,06 (с, 2H), 5,20-5,11 (м, 1H), 3,13-3,06 (м, 4H), 2,44 (шс, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,46 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,15$ , $m/z=428,9$ $[M-H]^-$ . |

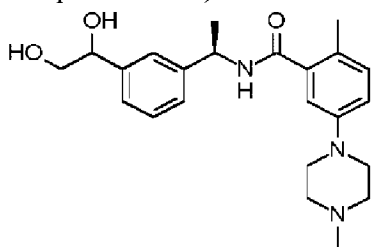
**Пример 68:** дигидрохлорид *N*-[(1R)-1-[3-[3-[(диметиламино)метил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида



*N*-[(1R)-1-[3-[3-(Хлорметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (90 мг, 195 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40) - растворяют в ДМФ (2 мл) туда добавляют диметиламин (2 М в ТГФ, 487 мкл) и смесь перемешивают при КТ в течение 3 часов. Добавляют диэтиловый эфир (70 мл) и воду (70 мл) и фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (60 мл), сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-100% MeOH в ДХМ затем 1N  $\text{NH}_3$  в MeOH) дает продукт в виде масла, которое не кристаллизуется. Добавляют ДХМ (2 мл) и 4N HCl в 1,4-диоксане (0,8 мл) и растворитель удаляют почти досуха *в вакууме* затем добавляют диэтиловый эфир с получением мутного

осадка. Растворитель удаляют *в вакууме* и получают дигидрохлорид *N*-[(1*R*)-1-[3-[3-[(диметиламино)метил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (10 мг, 9%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,75 (шс, 1H), 10,61 (шс, 1H), 8,75 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,93 (шс, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,61-7,53 (м, 3H), 7,48 (т,  $J=7,5$ , 1H), 7,43 (шд,  $J=8,0$ , 1H), 7,12 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,99 (дд,  $J=8,5$ , 3,0, 1H), 6,94 (д,  $J=3,0$ , 1H), 5,19 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 4,35 (д,  $J=5,0$ , 2H), 3,81-3,80 (м, 2H), 3,41-3,40 (м, 2H), 3,12-3,11 (м, 2H), 3,05-3,04 (м, 2H), 2,82 (д,  $J=5,0$ , 3H), 2,74 (д,  $J=5,0$ , 6H), 2,19 (с, 3H), 1,49 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,61$ ,  $m/z=469,9$  [M-H] $^-$ .

**Пример 69:** *N*-[(1*R*)-1-[3-(1,2-Дигидроксиэтил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



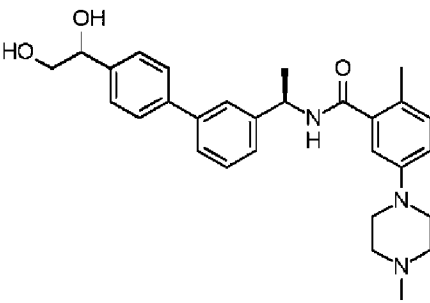
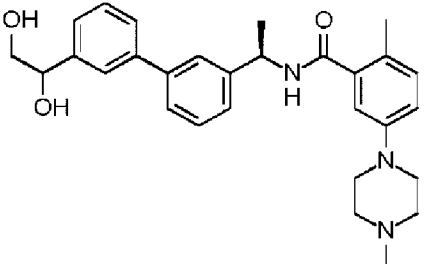
Тетроксид осмия (2 кристалла, кат.) добавляют к раствору 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(3-винилфенил)этил]бензамида (305 мг, 839 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 37) - и *N*-оксида 4-метилморфолина (197 мг, 1,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл), и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 4 часов. Добавляют воду (50 мл), насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (50 мл) и диэтиловый эфир (80 мл) и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (70 мл) и объединенные органические фазы промывают насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (100 мл), сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-70% MeOH в ДХМ) дает *N*-[(1*R*)-1-[3-(1,2-дигидроксиэтил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (90 мг, 26%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,64 (дд,  $J=8,0$ , 4,5, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,19-7,17 (м, 1H), 7,06 (д,  $J=8,0$ , 1H), 6,90 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,85 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,22 (т,  $J=4,0$ , 1H), 5,10 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 4,70 (т,  $J=6,0$ , 1H), 4,53 (кв,  $J=5,0$ , 1H), 3,42-3,40 (м, 2H), 3,11-3,09 (м, 4H), 2,45-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,42 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,62$ ,  $m/z=396,8$  [M-H] $^-$ .

### Другие Примеры

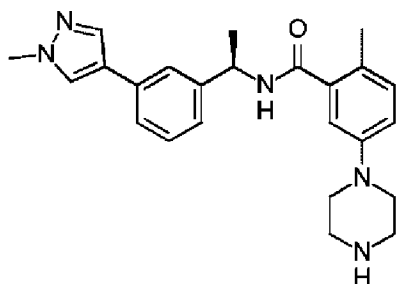
Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-(1,2-дигидроксиэтил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 69), из указанного промежуточного соединения, каждое из которых, в свою очередь, получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40).

| Пример<br>(Промежуто | Структура | Название и аналитические данные |
|----------------------|-----------|---------------------------------|
|----------------------|-----------|---------------------------------|



| чное<br>соединение)                                                                                                      |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>70</b></p> <p>(2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-(4-винилфенил)фенил]этил]бензамид)</p> |    | <p><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-[4-(1,2-Дигидроксиэтил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метил пиперазин-1-ил)бензамид</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,70 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,70 (шс, 1H), 7,61 (д, <i>J</i>=8,0, 2H), 7,52 (шд, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,43 (д, <i>J</i>=8,5, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,36 (шд, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 3,0, 1H), 6,87 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 5,27 (д, <i>J</i>=4,5, 1H), 5,18 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 4,74 (т, <i>J</i>=5,5, 1H), 4,59-4,57 (м, 1H), 3,47 (т, <i>J</i>=5,5, 2H), 3,09-3,07 (м, 4H), 2,44-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,47 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <i>R</i><sub>T</sub>=2,86, <i>m/z</i>=472,9 [М-Н]<sup>+</sup>.</p> |
| <p><b>71</b></p> <p>(2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-(3-винилфенил)фенил]этил]бензамид)</p> |  | <p><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-[3-(1,2-Дигидроксиэтил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,72 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,45-7,34 (м, 4H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,86 (т, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,31 (шс, 1H), 5,19 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 4,77 (шс, 1H), 4,62-4,60 (м, 1H), 3,49 (шд, <i>J</i>=5,5, 1H), 3,10-3,08 (м, 4H), 2,44-2,42 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,48 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <i>R</i><sub>T</sub>=2,90, <i>m/z</i>=472,8 [М-Н]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                             |

**Пример 72:** 2-Метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамид

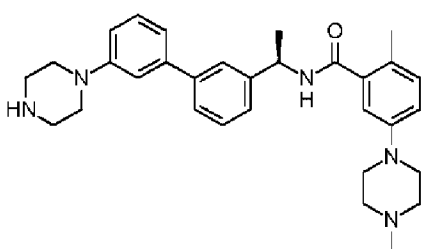


Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 4-[4-метил-3-[[ $(1R)$ -1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилатом (503 мг, 999 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[[ $(1R)$ -1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40) - дает 2-метил-*N*-[[ $(1R)$ -1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамид (338 мг, 80%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,63 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,60 (шс, 1H), 7,42 (шд,  $J=7,5$ , 1H), 7,32 (т,  $J=7,5$ , 1H), 7,21 (шд,  $J=7,5$ , 1H), 7,06 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,89 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,84 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,12 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,87 (с, 3H), 3,03-3,01 (м, 4H), 2,82-2,80 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 1,45 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,25$ ,  $m/z=402,8$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

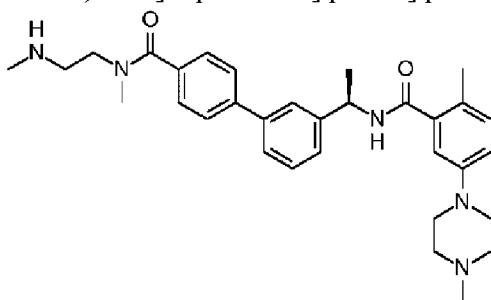
### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[[ $(1R)$ -1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамиду (Пример 72), из промежуточного соединения, которое, в свою очередь, получают по методике, аналогичной *N*-[[ $(1R)$ -1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40).

| Пример | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 73     |           | <p><b>Дигидрохлорид 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[[<math>(1R)</math>-1-[3-(4-пиперазин-1-илфенил)фенил]этил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 11,07 (шс, 1H), 9,26 (шс, 2H), 8,74 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,67 (шс, 1H), 7,59 (д, <math>J=8,5</math>, 2H), 7,49 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,39 (т, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,31 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,13-7,10 (м, 3H), 6,99 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,93 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,18 (квин, <math>J=7,5</math>, 1H), 3,78 (м, 2H), 3,46-3,44 (м, 6H), 3,23-3,21 (м, 4H), 3,12-3,10 (м, 4H), 2,80 (д, <math>J=5,0</math>, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,47 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,55</math>, <math>m/z=496,9</math> <math>[\text{M}-\text{H}]^-</math>.</p> |

|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 74 |  | <b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-(3-пиперазин-1-илфенил)фенил] этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,70 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,67 (шс, 1H), 7,50 (д, <i>J</i> =7,5, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,29 (т, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,12 (шс, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,03 (д, <i>J</i> =7,5, 1H), 6,92-6,90 (м, 2H), 6,85 (д, <i>J</i> =2,5, 1H), 5,18 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 3,10-3,08 (м, 8H), 2,85-2,83 (м, 4H), 2,43-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,47 (д, <i>J</i> =7,0, 3H).<br>ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,32, <i>m/z</i> =496,9 [M-H] <sup>-</sup> . |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Пример 75:** 2-Метил-N-[(1R)-1-[3-[4-[метил-[2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]фенил] этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

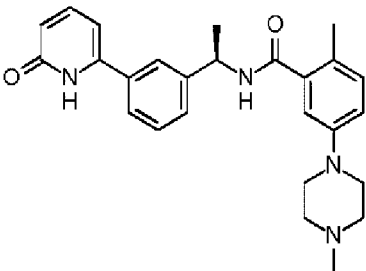
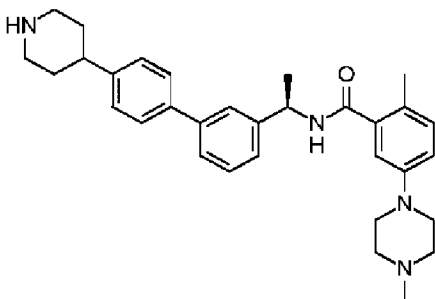


Применение Общей методики 5 с гидроксидом палладия, 20% на угле (30 мг) и бензилом *N*-метил-N-[2-[метил-4-[3-[(1R)-1-[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]бензоил]амино]этил]карбаматом (109 мг, 165 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40) - дает 2-метил-N-[(1R)-1-[3-[4-[метил-[2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (50 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71 (д, *J*=8,0, 1H), 7,76 (шс, 1H), 7,72 (д, *J*=8,0, 2H), 7,58 (д, *J*=7,5, 1H), 7,50 (д, *J*=7,5, 2H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,41 (д, *J*=8,0, 1H), 7,06 (д, *J*=8,5, 1H), 6,91 (дд, *J*=8,0, 2,5, 1H), 6,86 (д, *J*=2,5, 1H), 5,20 (квин, *J*=7,5, 1H), 3,53 (шс, 1H), 3,09-3,07 (м, 4H), 2,98 (шс, 3H), 2,71 (шс, 1H), 2,60 (шс, 1H), 2,43-2,41 (м, 4H), 2,36 (шс, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,14 (шс, 1H), 1,48 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,45, *m/z*=527,0 [M-H]<sup>-</sup>.

### Другие Примеры

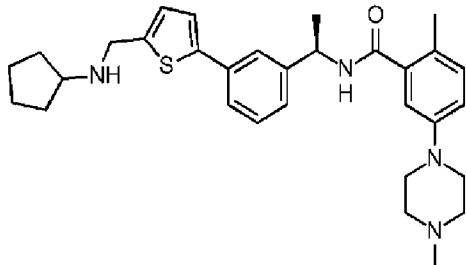
Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[3-(1,2-дигидроксиэтил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 75), из промежуточного соединения, которое, в свою очередь, получают по методике,

аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40).

| Пример<br>(Промежуточное<br>соединение)                                                                                                    | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>76</p> <p>(<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-(6-бензилокси-2-пиридил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид)</p>                |   | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-(6-оксо-1<i>H</i>-пиридин-2-ил)фенил]этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11,84 (шс, 1H), 8,64 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 7,83 (дд, <i>J</i>=2,7, 9,6, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H), 7,37 (т, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=2,6, 8,2, 1H), 6,84 (д, <i>J</i>=2,6, 1H), 6,45 (д, <i>J</i>=9,5, 1H), 5,15 (квин, <i>J</i>=7,2, 1H), 3,13-3,07 (м, 4H), 2,45-2,42 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,45 (д, <i>J</i>=7,2, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <i>R</i><sub>T</sub>=3,02, <i>m/z</i>=431,8 [M+H]<sup>+</sup>.</p> |
| <p>77</p> <p>(бензил 4-[4-[3-[(1<i>R</i>)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]фенил]пиперидин-1-карбоксилат)</p> |  | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-[4-(4-пиперидил)фенил]фенил]этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (с, 1H), 7,55-7,47 (м, 3H), 7,42 (т, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,34 (д, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,30 (д, <i>J</i>=7,9, 2H), 7,08 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,94 (д, <i>J</i>=2,7, 1H), 6,87 (дд, <i>J</i>=2,7, 8,5, 1H), 5,97 (шд, <i>J</i>=8,2, 1H), 5,39 (квин, <i>J</i>=7,2, 1H), 3,23 (шд, <i>J</i>=11,9, 2H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,78 (дт, <i>J</i>=2,4, 12,2, 2H), 2,73-2,62 (м, 1H), 2,59-2,52 (м, 4H), 2,33-2,31 (м, 6H), 1,88 (шд, <i>J</i>=13,4, 2H), 1,75-1,65</p>                                                                        |

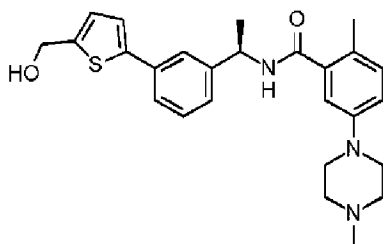
|  |  |                                                                                    |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | (м, 2H), 1,65-1,61 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=5,84$ , $m/z=496,0$ $[M-H]^+$ . |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------|

**Пример 78:** дигидрохлорид *N*-[(1R)-1-[3-[5-[(циклопентиламино)метил]-2-тиенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



Уксусную кислоту (50 мкл, 874 мкмоль) добавляют к раствору *N*-[(1R)-1-[3-(5-формил-2-тиенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (82 мг, 183 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40) - и циклопентиламина (27 мкл, 275 мкмоль) в MeOH (15 мл) и реакционную смесь нагревают до 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют цианоборгидрид натрия (35 мг, 550 мкмоль) и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение еще 2 часов. Растворитель удаляют *в вакууме* и продукт герастворяют в MeOH (~2 мл) и загружают непосредственно в предварительно уравновешенный 2 г СКО картридж и элюируют MeOH затем 1N NH<sub>3</sub> в MeOH. Фракции, которые содержат соединение, собирают и растворитель удаляют *в вакууме*. Добавляют ДХМ (2 мл) и 4N HCl в 1,4-диоксане (0,8 мл), затем растворитель удаляют *в вакууме* с получением черного остатка. Очистка КФХ (элюируя 0-60% MeOH в ДХМ) дает дигидрохлорид *N*-[(1R)-1-[3-[5-[(циклопентиламино)метил]-2-тиенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (40 мг, 35%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,43 (шс, 1H), 8,77 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,68 (шс, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,47 (д,  $J=3,5$ , 1H), 7,43-7,36 (м, 3H), 7,11 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,98 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,92 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,15 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 4,37 (с, 2H), 3,48-3,46 (м, 2H), 3,17 (шс, 2H), 2,70 (шс, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,99-1,97 (м, 2H), 1,73-1,71 (м, 4H), 1,64-1,62 (м, 2H), 1,47 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,11$ ,  $m/z=516,0$   $[M-H]^+$ .

**Пример 79:** *N*-[(1R)-1-[3-[5-(Гидроксиметил)-2-тиенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

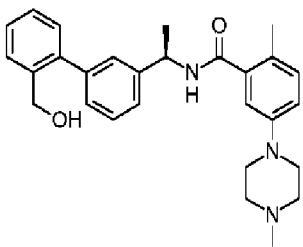


Боргидрид натрия (14 мг, 366 мкмоль) добавляют к раствору *N*-[(1R)-1-[3-(5-

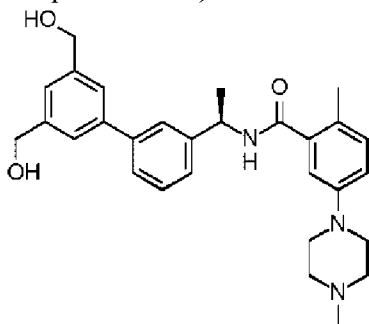
формил-2-тиенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (82 мг, 183 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40) - в MeOH (5 мл) и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение ночи. Растворитель удаляют *в вакууме* и очистка КФХ (элюируя 0-30% MeOH в ДХМ) дает *N*-[(1*R*)-1-[3-[5-(гидроксиметил)-2-тиенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (55 мг, 63%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71 (д, *J*=8,0, 1H), 7,65 (шс, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,37 (т, *J*=7,5, 1H), 7,33 (д, *J*=3,5, 1H), 7,30 (шд, *J*=8,0, 1H), 7,07 (д, *J*=8,5, 1H), 6,79 (д, *J*=3,5, 1H), 6,92 (дд, *J*=8,5, 2,5, 1H), 6,88 (д, *J*=2,5, 1H), 5,52 (шс, 1H), 5,13 (квин, *J*=7,0, 1H), 4,64 (шс, 2H), 3,12-3,10 (м, 4H), 2,45-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,45 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,18, *m/z*=448,8 [M-H]<sup>+</sup>.

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-[5-(гидроксиметил)-2-тиенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 79).

| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 80     |  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-[3-[2-(Гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,66 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> =7,5, 1H), 7,42-7,37 (м, 4H), 7,32 (тд, <i>J</i> =7,5, 1,0, 1H), 7,25 (дт, <i>J</i> =6,5, 2,0, 1H), 7,22 (дд, <i>J</i> =7,5, 1,0, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 6,90 (дд, <i>J</i> =8,5, 3,0, 1H), 6,84 (д, <i>J</i> =3,0, 1H), 5,17 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 5,11 (т, <i>J</i> =5,0, 1H), 4,42 (д, <i>J</i> =5,0, 2H), 3,08-3,06 (м, 4H), 2,43-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,46 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,35, <i>m/z</i> =442,9 [M-H] <sup>+</sup> . |

**Пример 81:** *N*-[(1*R*)-1-[3-[3,5-Бис(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** *трет*-Бутил-[[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]-диметилсилан

Дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (160 мг, 219 мкмоль) добавляют к дегазированному раствору [3-бром-5-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]метокси-*трет*-бутил-диметилсилана (976 мг, 2,19 ммоль), бис(пинаколато)дибора (667 мг, 2,63 ммоль) и ацетата калия (645 мг, 6,57 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и реакционную смесь нагревают до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (50 мл) и этилацетат (70 мл). Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют этилацетатом (70 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-50% этилацетат в петролейном эфире) дает *трет*-бутил-[[3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]-диметилсилан (542 мг, 50%) в виде бесцветного масла которое отверждается при выстаивании с получением рыжевато-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,47 (шс, 3H), 4,66 (шс, 4H), 1,25 (с, 12H), 0,85 (с, 18H), 0,00 (с, 12H).

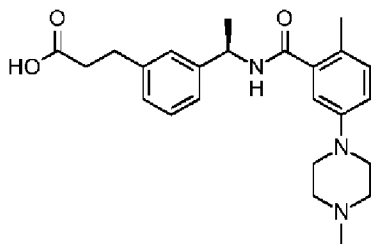
**Стадия В:** *N*-[(1R)-1-[3-[3,5-Бис[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 2 с *N*-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (253 мг, 608 мкмоль) (Пример 22) и *трет*-бутил-[[3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метокси]-диметилсиланом (329 мг, 668 мкмоль) при 85°C в течение ночи дает *N*-[(1R)-1-[3-[3,5-бис[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (250 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. Продукт используют непосредственно на Стадии С.

**Стадия С:** *N*-[(1R)-1-[3-[3,5-Бис(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 4 с *N*-[(1R)-1-[3-[3,5-бис[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (250 мг, 356 мкмоль) дает *N*-[(1R)-1-[3-[3,5-бис(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (75 мг, 42%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,76 (д, *J*=8,0, 1H), 7,72 (шс, 1H), 7,55 (д, *J*=7,5, 1H), 7,50 (шс, 2H), 7,47 (т, *J*=7,5, 1H), 7,41 (шд, *J*=7,5, 1H), 7,33 (шс, 1H), 7,10 (д, *J*=8,5, 1H), 6,94 (дд, *J*=8,5, 3,0, 1H), 6,89 (д, *J*=3,0, 1H), 5,27 (т, *J*=5,5, 2H), 5,21 (квин, *J*=7,0, 1H), 4,60 (д, *J*=5,5, 4H), 3,13 (м, 4H), 2,47 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,51 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,10, *m/z*=472,9 [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 82:** 3-[3-[(1R)-1-[[2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пропановая кислота



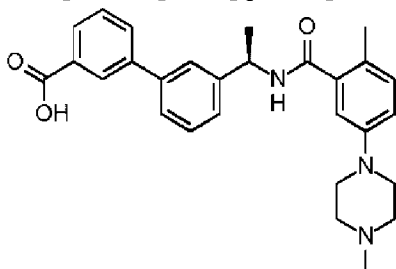
**Стадия А:** Бензил (Е)-3-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]проп-2-еноат

В инертной атмосфере, *N*-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (315 мг, 757 мкмоль) (Пример 22), бензилакрилат (245 мг, 1,51 ммоль, 232 мкл), хлорид тетрабутиламмония (421 мг, 1,51 ммоль), гидрокарбонат натрия (127 мг, 1,51 ммоль) и ацетат палладия(II) (8,5 мг, 37,8 мкмоль) суспендируют в ДМФ (4,8 мл) и реакционную смесь нагревают до 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют 2М карбонат калия (10 мл) и этилацетат (50 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют в вакууме. Очистка КФХ (элюируя 0-20% 1М NH<sub>3</sub> в MeOH в ДХМ) дает бензил (Е)-3-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]проп-2-еноат (279 мг, 74%) в виде бежевой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (д, *J*=15,9, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47-7,31 (м, 8H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,92 (д, *J*=2,6, 1H), 6,90-6,81 (м, 1H), 6,50 (д, *J*=15,9, 1H), 6,00-5,93 (м, 1H), 5,37-5,28 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,21-3,09 (м, 4H), 2,60-2,50 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,58 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=4,76, m/z=498,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия В:** 3-[3-[(1R)-1-[[2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пропановая кислота

Применение Общей методики 5 с гидроксидом палладия, 20% на активированном угольном порошке (115 мг) и бензилом (Е)-3-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]проп-2-еноатом (279 мг, 561 мкмоль) дает 3-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пропановую кислоту (229 мг, 89%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,20 (с, 1H), 7,17-7,08 (м, 3H), 7,08-6,97 (м, 3H), 6,91-6,85 (м, 1H), 6,85-6,81 (м, 1H), 5,14-5,03 (м, 1H), 3,30-3,14 (м, 4H), 2,95-2,87 (м, 4H), 2,86-2,80 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,50-2,43 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,41 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=2,80, m/z=410,7 [M+H]<sup>+</sup>.

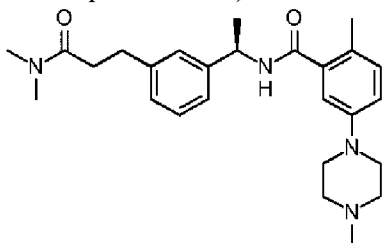
**Пример 83:** 3-[3-[(1R)-1-[[2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]бензойная кислота





Применение Общей методики 5 с бензилом 3-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]бензоатом (2,20 г, 4,02 ммоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[3-(4-метоксифенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 40) - и палладием, 10% на активированном угольном порошке (213 мг, 2,01 ммоль) дает 3-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]бензойную кислоту (1,48 г, 81%) в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (т, *J*=1,7, 1H), 8,02 (тд, *J*=1,2, 7,6, 1H), 7,79-7,64 (м, 2H), 7,56-7,52 (м, *J*=7,6, 1H), 7,49 (т, *J*=7,6, 1H), 7,47-7,40 (м, 1H), 7,35 (д, *J*=7,6, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,15 (д, *J*=8,2, 1H), 7,11-6,96 (м, 1H), 6,19 (шд, *J*=7,6, 1H), 5,38 (квин, *J*=6,7, 1H), 3,37-3,28 (м, 2H), 3,28-3,20 (м, 2H), 2,95 (шс, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,62 (д, *J*=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=2,00, *m/z*=456,7 [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 84:** *N*-[(1R)-1-[3-[3-(Диметиламино)-3-оксо-пропил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

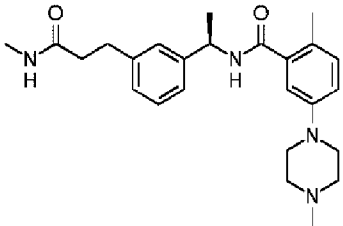
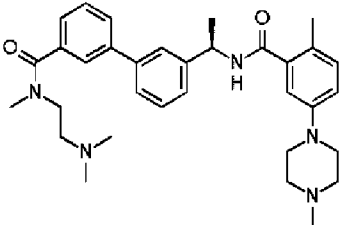
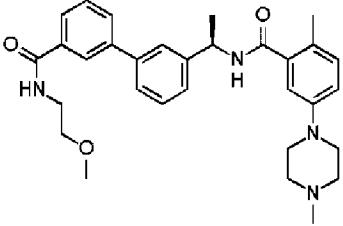


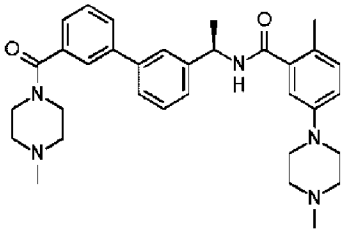
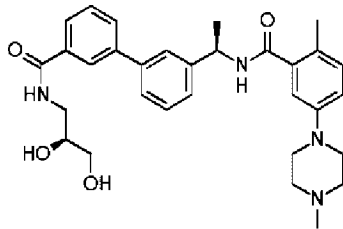
Применение Общей методики 1 с 3-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пропановой кислотой (77 мг, 188 мкмоль) (Пример 82) и *N*-метилметанамином (42 мг, 0,94 ммоль) с очисткой КФХ (элюируя 0-50% MeOH в ДХМ) дает *N*-[(1R)-1-[3-[3-(диметиламино)-3-оксо-пропил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (80 мг, 93%) в виде бледно-желтого пенистого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,19 (м, 3H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,90-6,83 (м, 1H), 6,02-5,89 (м, 1H), 5,33-5,23 (м, 1H), 3,23-3,11 (м, 4H), 3,01-2,90 (м, 8H), 2,65-2,58 (м, 2H), 2,58-2,52 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,58 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=2,95, *m/z*=437,8 [M+H]<sup>+</sup>.

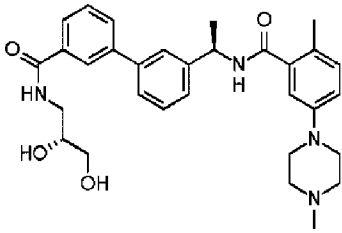
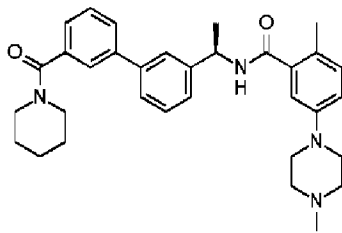
#### Другие Примеры

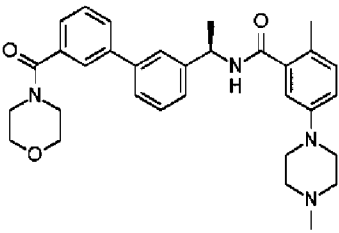
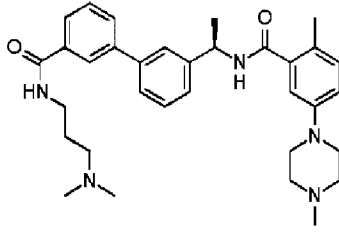
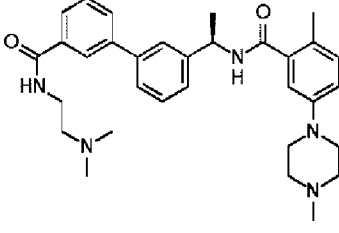
Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[3-[3-(диметиламино)-3-оксо-пропил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 84), с применением указанного примера промежуточной карбоновой кислоты и требуемого коммерчески доступного амина.

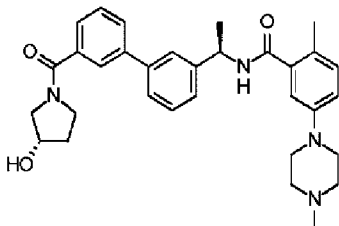
| Пример<br>(Промежуточное<br>соединение) | Структура | Название и аналитические данные |
|-----------------------------------------|-----------|---------------------------------|
|                                         |           |                                 |

|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>85</b><br/>(Пример 82)</p> |    | <p><b>2-Метил-<i>N</i>-[(1R)-1-[3-[3-(метиламино)-3-оксо-пропил]фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,27 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,14-7,10 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,90-6,83 (м, 1H), 6,01-5,91 (м, 1H), 5,50-5,35 (м, 1H), 5,32-5,21 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 4H), 3,01-2,93 (м, 2H), 2,77-2,71 (м, 3H), 2,60-2,53 (м, 4H), 2,49-2,43 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,07 (д, 1H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=2,85, m/z=423,8 [M+H]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>86</b><br/>(Пример 83)</p> |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-[3-[2-(Диметиламино)этил-метил-карбамоил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,71 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,63 (м, 1H), 7,57 (шд, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,53 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,45 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,41 (шд, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,36 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,85 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,19 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,56 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,99-2,94 (м, 3H), 2,44 (м, 4H), 2,37 (м, 1H), 2,22 (шс, 5H), 2,17 (с, 3H), 1,95 (шс, 3H), 1,48 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,23, m/z=540,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| <p><b>87</b><br/>(Пример 83)</p> |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-[3-(2-Метоксиэтилкарбамоил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,73 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,66 (т, <i>J</i>=5,0, 1H), 8,14 (м, 1H), 7,85 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,81 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,76</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

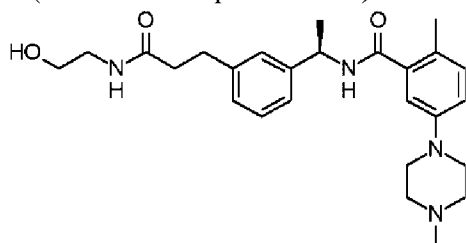
|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |                                                                                     | <p>(шс, 1H) 7,61 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,57 (т, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,48 (т, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,42 (шд, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,08 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 6,93 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,87 (д, <math>J=3,0</math>, 1H), 5,20 (квин, <math>J=7,5</math>, 1H), 3,50-3,44 (м, 4H), 3,28-3,26 (м, 4H), 3,16-3,14 (м, 4H), 2,37 (шс, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,49 (д, <math>J=7,5</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,20</math>, <math>m/z=513,8</math> <math>[M-H]^-</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>88</b><br/>(Пример 83)</p> |   | <p><b>2-Метил-N-[(1R)-1-[3-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,71 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,76-7,74 (м, 2H), 7,64 (т, <math>J=1,5</math>, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,45 (т, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,41 (шд, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,38 (дт, <math>J=7,5</math>, 1,5, 1H), 7,06 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,86 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,19 (квин, <math>J=7,5</math>, 1H), 3,64 (шс, 2H), 3,35 (шс, 4H), 3,11-3,09 (м, 4H), 2,47-2,43 (м, 4H), 2,37 (шс, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,48 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,20</math>, <math>m/z=538,9</math> <math>[M-H]^-</math>.</p> |
| <p><b>89</b><br/>(Пример 83)</p> |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-[3-[(2S)-2,3-Дигидроксипропил]карбамоил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,73 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 8,55 (т, <math>J=6,0</math>, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,86 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,81 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,76 (шс 1H), 7,61 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,56 (т, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,43 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,07 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,86 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,20 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,84 (д, <math>J=4,5</math>, 1H), 4,59-4,56 (м, 1H), 3,67</p>                                                                                                                   |

|                   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                     | (дкв, $J=11,0$ , 5,5, 1H), 3,43 (дт, $J=13,0$ , 5,5, 1H), 3,37 (т, $J=5,0$ , 2H), 3,24-3,21 (м, 1H), 3,11-3,09 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,49 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=2,88$ , $m/z=529,9$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 90<br>(Пример 83) |    | <b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-[3-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]карбамоил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7,98 (с, 1H), 7,72 (шд, $J=7,6$ , 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 4H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,04 (д, $J=8,2$ , 1H), 6,91-6,80 (м, 2H), 6,50 (шд, $J=7,9$ , 1H), 5,30 (квин, $J=7,1$ , 1H), 3,87-3,72 (м, 1H), 3,58-3,43 (м, 5H), 3,08 (шс, 5H), 2,51 (шс, 4H), 2,35-2,23 (м, 6H), 1,58 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=2,96$ , $m/z=529,9$ [M-H] <sup>-</sup> . |
| 91<br>(Пример 83) |  | <b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1R)-1-[3-[3-(пиперидин-1-карбонил)фенил]фенил]этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7,66-7,55 (м, 3H), 7,52-7,41 (м, 3H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,08 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,93 (д, $J=2,4$ , 1H), 6,87 (дд, $J=2,3$ , 8,4, 1H), 6,08 (шд, $J=7,6$ , 1H), 5,38 (квин, $J=7,1$ , 1H), 3,73 (шс, 2H), 3,38 (шс, 2H), 3,20-3,10 (м, 4H), 2,60-2,50 (м, 4H), 2,33 (д, $J=7,9$ , 6H), 1,68 (шс, 4H), 1,66-1,60 (м, 3H), 1,56-1,48 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,53$ , $m/z=523,9$ [M-H] <sup>-</sup> .     |

|                                  |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>92</b><br/>(Пример 83)</p> |    | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-[3-(морфолин-4-карбонил)фенил]фенил]этил]бензамид</b><br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68-7,56 (м, 3H), 7,52-7,42 (м, 3H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,2, 1H), 6,93 (д, J=2,4, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,06 (шд, J=7,9, 1H), 5,43-5,32 (м, 1H), 3,92-3,40 (м, 8H), 3,23-3,09 (м, 4H), 2,60-2,52 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,63 (д, J=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,22, m/z=525,9 [M-H]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                  |
| <p><b>93</b><br/>(Пример 83)</p> |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-[3-(Диметиламино)пропилкарбамоил]фенил]фенил] этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (шс, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,6, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,55-7,42 (м, 3H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,5, 1H), 6,93 (д, J=2,4, 1H), 6,90-6,84 (м, 1H), 6,01 (шд, J=7,9, 1H), 5,43-5,34 (м, 1H), 3,65-3,53 (м, 2H), 3,22-3,09 (м, 4H), 2,57-2,50 (м, 6H), 2,35-2,33 (с, 3H), 2,33-2,31 (с, 3H), 2,30 (с, 6H), 1,79 (тд, J=6,0, 11,9, 2H), 1,64 (д, J=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,68 мин m/z=541,0 [M-H]<sup>+</sup>.</p> |
| <p><b>94</b><br/>(Пример 83)</p> |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-[3-(Диметиламино)этилкарбамоил]фенил]фенил] этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br/> <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (т, J=1,7, 1H), 7,75 (д, J=7,6, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,55-7,43 (м, 3H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,2, 1H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,01 (шд, J=7,9, 1H),</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                   |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                   | 5,44-5,35 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 2H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,57-2,52 (м, 6H), 2,30-2,36 (м, 6H), 2,31-2,24 (м, 3H), 1,66-1,60 (м, 6H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,29$ , $m/z=526,9$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 95<br>(Пример 83) |  | <b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-[3-[(3S)-3-гидрокси-1-карбонил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,73 (шд, $J=6,1$ , 1H), 7,66-7,57 (м, 2H), 7,52-7,40 (м, 4H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,07 (шд, $J=8,5$ , 1H), 6,94-6,83 (м, 2H), 6,30-6,13 (м, 1H), 5,43-5,31 (м, 1H), 4,60-4,35 (м, 1H), 3,91-3,32 (м, 5H), 3,22-3,03 (м, 4H), 2,65-2,49 (м, 4H), 2,40-2,20 (м, 8H), 1,62 (т, $J=6,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,30$ , $m/z=526,0$ [M-H] <sup>-</sup> . |

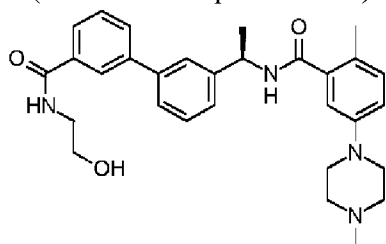
**Пример 96:** *N*-[(1R)-1-[3-[3-(2-Гидроксиэтиламино)-3-оксо-пропил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



Применение      Общей      методики      4      с      *N*-[(1R)-1-[3-[3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтиламино]-3-оксо-пропил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (112 мг, 197 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[3-[3-(диметиламино)-3-оксо-пропил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 84) - дает *N*-[(1R)-1-[3-[3-(2-гидроксиэтиламино)-3-оксо-пропил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (72 мг, 76%) в виде бледно-желтого пенистого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,27 (м, 1H), 7,24-7,22 (м, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,91-5,78 (м, 1H), 5,25-5,15 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 2H), 3,32-3,24 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 4H), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,61-2,55 (м, 4H), 2,55-2,43 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,56 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=2,52$ ,  $m/z=453,8$  [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 97:** *N*-[(1R)-1-[3-[3-(2-Гидроксиэтилкарбамоил)фенил]фенил]этил]-2-

метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



Применение Общей методики 4 с *N*-[(1*R*)-1-[3-[3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтилкарбамоил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (56 мг, 91 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-[3-(2-метоксиэтилкарбамоил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 87) - дает *N*-[(1*R*)-1-[3-[3-(2-гидроксиэтилкарбамоил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (20 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (д, *J*=8,0, 1H), 8,58 (т, *J*=5,5, 1H), 8,14 (т, *J*=1,5, 1H), 7,85 (д, *J*=7,5, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,76 (шс, 1H), 7,61 (д, *J*=7,5, 1H), 7,56 (т, *J*=7,5, 1H), 7,47 (т, *J*=7,5, 1H), 7,42 (д, *J*=7,5, 1H), 7,06 (д, *J*=8,5, 1H), 6,91 (дд, *J*=8,0, 2,5, 1H), 6,86 (д, *J*=2,5, 1H), 5,20 (квин, *J*=7,0, 1H), 4,75 (шс, 1H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,37 (кв, *J*=6,0, 2H), 3,09-3,06 (м, 4H), 2,44-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,49 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): *R*<sub>T</sub>=3,18, *m/z*=499,9 [M-H]<sup>+</sup>.

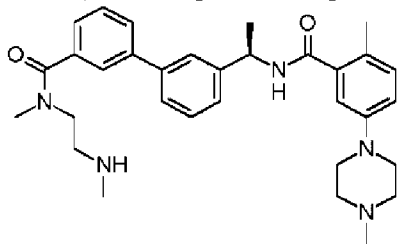
#### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-[3-(2-гидроксиэтилкарбамоил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 97).

| Пример | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 98     |           | <p><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-[3-(2-Аминоэтилкарбамоил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,73 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,53 (д, <i>J</i>=5,5, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,85 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,80-7,79 (м, 1H), 7,76-7,74 (м, 1H), 7,60 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,56 (т, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,47 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,43 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,0, 3,5, 1H), 6,86 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,20 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,30-3,28 (м, 2H), 3,09-3,07 (м, 4H), 2,71 (т, <i>J</i>=6,5, 2H), 2,43-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,49 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС</p> |

|  |  |                                                  |
|--|--|--------------------------------------------------|
|  |  | (Способ В): $R_T=3,18$ , $m/z=498,9$ $[M-H]^+$ . |
|--|--|--------------------------------------------------|

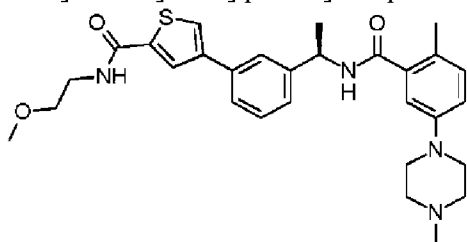
**Пример 99:** гидрохлорид 2-Метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-[3-[метил-[2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида



Применение Общей методики 5 с бензил *N*-метил-*N*-[2-[метил-[3-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]бензоил]амино]этил]карбаматом (200 мг, 302 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-[3-[3-(диметиламино)пропилкарбамоил]фенил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 93) - и палладием, 10% на активированном угольном порошке (16 мг, 151 мкмоль) дает прозрачную камедь. Ее растворяют в диэтиловом эфире (10 мл), туда добавляют 2*N* HCl в диэтиловом эфире с получением мутного раствора. Его разбавляют ДХМ с получением твердого вещества, которое фильтруют и сушат под азотом с получением

2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-[3-[метил-[2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (44 мг, 42%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,79-7,73 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60-7,47 (м, 3H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,19 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,04 (дд,  $J=2,6$ , 8,4, 1H), 6,93 (д,  $J=2,4$ , 1H), 5,16-5,09 (м, 1H), 3,83 (т,  $J=6,0$ , 2H), 3,77-3,61 (м, 3H), 3,59-3,52 (м, 2H), 3,33 (т,  $J=5,8$ , 2H), 3,23-3,11 (м, 3H), 3,10-2,97 (м, 5H), 2,88 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,52 (д,  $J=7,3$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,33$ ,  $m/z=526,9$   $[M-H]^+$ .

**Пример 100:** *N*-(2-Метоксиэтил)-4-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоксамид



**Стадия А:** гидрохлорид 4-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоновая кислота

Применение Общей методики 2 с *N*-[(1*R*)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (600 мг, 1,44 ммоль) (Пример 22) и 4-боронотиофен-2-карбоновой кислотой (297 мг, 1,73 ммоль) при 85°C в течение ночи дает гидрохлорид 4-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоновую кислоту (250 мг, 35%) в виде бежевого твердого вещества, которое используют



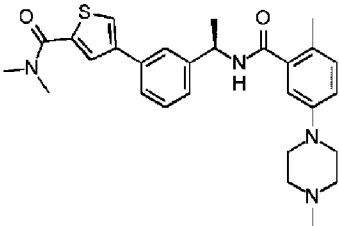
без дальнейшей очистки.

**Стадия В:** *N*-(2-Метоксиэтил)-4-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоксамид

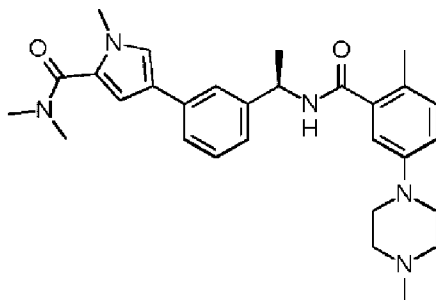
Применение Общей методики 1 с 2-метоксиэтанамином (15 мг, 200 мкмоль) и гидрохлоридом 4-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоновой кислоты (50 мг, 100 мкмоль) дает *N*-(2-метоксиэтил)-4-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоксамид (11 мг, 20%) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (д, *J*=8,0, 1H), 8,64 (т, *J*=5,5, 1H), 8,25 (д, *J*=1,5, 1H), 8,03 (д, *J*=1,5, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,56 (д, *J*=7,5, 1H), 7,43 (т, *J*=7,5, 1H), 7,36 (шд, *J*=8,0, 1H), 7,06 (д, *J*=8,5, 1H), 6,91 (дд, *J*=8,0, 2,5, 1H), 6,86 (д, *J*=2,5, 1H), 5,16 (квин, *J*=7,0, 1H), 3,49-3,47 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,12 (шс, 4H), 2,46 (шс, 4H), 2,24 (шс, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,48 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,42, *m/z*=520,0 [M-H]<sup>+</sup>.

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-(2-метоксиэтил)-4-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоксамиду (Пример 100) с применением требуемого коммерчески доступного амина.

| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 101    |  | <i>N,N</i> -диметил-4-[3-[(1 <i>R</i> )-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоксамид<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,66 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> =1,5, 1H), 7,87 (д, <i>J</i> =1,5, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,62 (д, <i>J</i> =7,5, 1H), 7,40 (т, <i>J</i> =7,5, 1H), 7,35 (шд, <i>J</i> =7,5, 1H), 7,09 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 6,94 (дд, <i>J</i> =8,0, 2,5, 1H), 6,88 (д, <i>J</i> =2,5, 1H), 5,17 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 3,19 (шс, 8H), 2,73 (м, 3H), 2,43 (шс, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,47 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,50, <i>m/z</i> =490,0 [M-H] <sup>+</sup> . |

**Пример 102:** *N,N*,1-Триметил-4-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиррол-2-карбоксамид



**Стадия А:** Бензил 4-бром-1-метил-пиррол-2-карбоксилат

Бензилбромид (2,91 мл, 24,5 ммоль) добавляют к раствору 4-бром-1-метилпиррол-2-карбоновой кислоты (5,00 г, 24,5 ммоль) и карбоната калия (5,08 г, 36,8 ммоль) в ДМФ (75 мл) и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение ночи. Добавляют воду (150 мл) и диэтиловый эфир (150 мл) и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют петролейным эфиром (60 мл), и объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (120 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-50% диэтиловым эфиром в петролейном эфире) дает бензил 4-бром-1-метил-пиррол-2-карбоксилат (5,32 г, 74%) в виде оранжевого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,24 (м, 5H), 6,89 (д,  $J=2,0$ , 1H), 6,70 (д,  $J=2,0$ , 1H), 5,19 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).

**Стадия В:** Бензил 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиррол-2-карбоксилат

Дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (1,32 г, 1,81 ммоль) добавляют к дегазированному раствору бензил 4-бром-1-метилпиррол-2-карбоксилата (5,32 г, 18,1 ммоль), бис(пинаколато)дибора (5,51 г, 21,7 ммоль) и пивалата калия (7,61 г, 54,3 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и реакционную смесь нагревают при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (150 мл) и диэтиловый эфир (150 мл) и фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-40% диэтиловым эфиром в петролейном эфире) дает бензил 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиррол-2-карбоксилат (4,65 г, 75%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,23 (м, 6H), 7,12 (д,  $J=1,5$ , 1H), 5,18 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,23 (с, 12H).

**Стадия С:** Бензил 1-метил-4-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиррол-2-карбоксилат

Применение Общей методики 2 с *N*-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (375 мг, 900 мкмоль) (Пример 22) и бензил 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиррол-2-карбоксилатом (307 мг, 900 мкмоль) дает бензил 1-метил-4-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиррол-2-карбоксилат (334 мг, 67%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,37$ ,  $m/z=550,0$   $[\text{M-H}]^-$ .

**Стадия D:** 1-Метил-4-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-

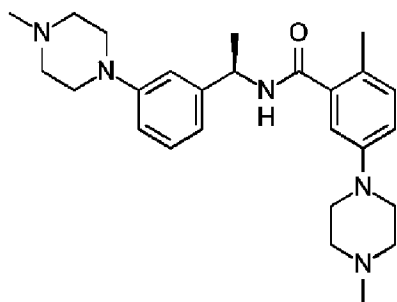
ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиррол-2-карбоновая кислота

Применение Общей методики 5 с гидроксидом палладия, 20% на активированном угле (50 мг) и бензил 1-метил-4-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиррол-2-карбоксилатом (334 мг, 607 мкмоль) дает 1-метил-4-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиррол-2-карбоновую кислоту (204 мг, 73%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=0,49$ ,  $m/z=459,8$  [М-Н]<sup>+</sup>.

**Стадия Е:** *N,N*,1-Триметил-4-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиррол-2-карбоксамид

Применение Общей методики 1 с 1-метил-4-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиррол-2-карбоновой кислотой (59 мг, 128 мкмоль) и диметиламином (2М в ТГФ, 320 мкл) дает *N,N*,1-триметил-4-[3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиррол-2-карбоксамид (31 мг, 47%) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,62 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,59 (шс, 1H), 7,41 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,34 (м, 1H), 7,29 (т,  $J=7,5$ , 1H), 7,17 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,06 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,91 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,86 (д,  $J=2,5$ , 1H), 6,76 (д,  $J=2,0$ , 1H), 5,12 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,71 (с, 3H), 3,09-3,06 (м, 10H), 2,44-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,45 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,21$ ,  $m/z=486,9$  [М-Н]<sup>+</sup>.

**Пример 103:** 2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этил]бензамид

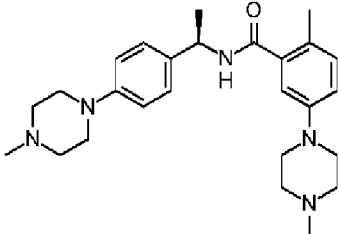


Применение Общей методики 3 с 1-метилпиперазином (92 мкл 829 мкмоль) и *N*-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (230 мг, 552 мкмоль) (Пример 22) при 100°C в течение ночи дает 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этил]бензамид (100 мг, 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,58 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,16 (т,  $J=8,0$ , 1H), 7,06 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,99 (шс, 1H), 6,91 (дд,  $J=8,5$ , 3,0, 1H), 6,83 (д,  $J=3,0$ , 1H), 6,79 (дд,  $J=8,0$ , 2,0, 1H), 5,05 (квин,  $J=7,5$ , 1H), 3,13 (м, 4H), 3,10 (м, 4H), 2,45 (м, 8H), 2,23 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,39 (д,  $J=7,5$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,94$ ,  $m/z=434,9$  [М-Н]<sup>+</sup>.

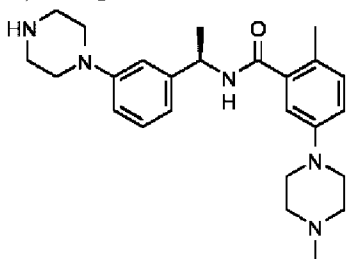
### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этил]бензамиду (Пример 103), из указанного примера промежуточного соединения.

| Пример | Структура | Название и аналитические данные |
|--------|-----------|---------------------------------|
|--------|-----------|---------------------------------|

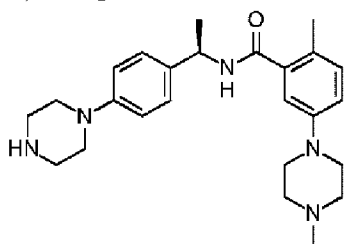
| (Промежуточное соединение)        |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>104</b><br/>(Пример 24)</p> |  | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29-7,27 (м, 2H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 6,93-6,89 (м, 3H), 6,88-6,83 (м, 1H), 5,85 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 5,25 (квин, <i>J</i>=7,1, 1H), 3,25-3,18 (м, 4H), 3,18-3,10 (м, 4H), 2,60-2,54 (м, 7H), 2,37-2,25 (м, 10H), 1,57 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=2,12, <i>m/z</i>=436,8 [M+H]<sup>+</sup>.</p> |

**Пример 105:** 2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(3-пиперазин-1-илфенил)этил]бензамид



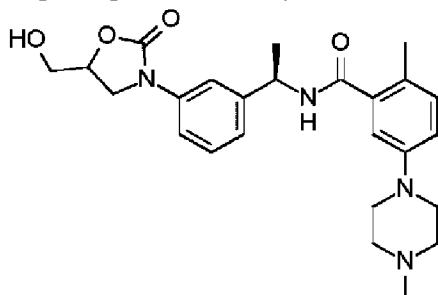
Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 4-[3-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиперазин-1-карбоксилатом (323 мг, 619 мкмоль) - получают по методике, аналогичной 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этил]бензамиду (Пример 103) - дает 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(3-пиперазин-1-илфенил)этил]бензамид (95 мг, 35%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,58 (д, *J*=8,0, 1H), 7,15 (т, *J*=8,0, 1H), 7,06 (д, *J*=8,5, 1H), 6,98 (шс, 1H), 6,91 (дд, *J*=8,5, 2,5, 1H), 6,83 (д, *J*=2,5, 1H), 6,79-6,76 (м, 2H), 5,05 (квин, *J*=7,5, 1H), 3,10-3,07 (м, 4H), 3,04-3,02 (м, 4H), 2,83-2,81 (м, 4H), 2,45-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,39 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=2,83, *m/z*=420,8 [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 106:** 2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(4-пиперазин-1-илфенил)этил]бензамид



Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 4-[4-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиперазин-1-карбоксилатом (100 мг, 192 мкмоль) - получают по методике, аналогичной 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил] этил]бензамиду (Пример 104) - дает 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-(4-пиперазин-1-илфенил)этил]бензамид (24 мг, 28%) в виде очень бледно-коричневой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (д,  $J=8,7$ , 2H), 7,07 (д,  $J=8,4$ , 1H), 6,93-6,88 (м, 3H), 6,86 (дд,  $J=2,7$ , 8,3, 1H), 5,86 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 5,30-5,22 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 7H), 3,12-2,98 (м, 4H), 2,60-2,54 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,57 (д,  $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=1,98$ ,  $m/z=422,7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 107:** *N*-[(1R)-1-[3-[5-(Гидроксиметил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** *N*-[(1R)-1-[3-[5-[[*трет*-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-оксо-оксазолидин-3-ил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

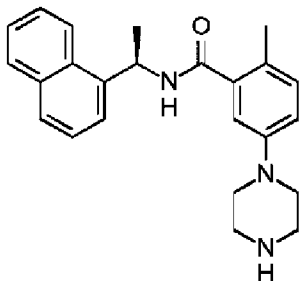
Йодид меди(I) (26 мг, 137 мкмоль) добавляют к раствору *N*-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (286 мг, 687 мкмоль) (Пример 22), 5-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]оксазолидин-2-она (191 мг, 824 мкмоль), *N,N'*-диметилэтилендиамина (12 мг, 137 мкмоль) и карбоната калия (285 мг, 2,06 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере азота и реакционную смесь нагревают до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (75 мл) и этилацетат (75 мл). Фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (120 мл), сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-30% MeOH в ДХМ) дает *N*-[(1R)-1-[3-[5-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-оксо-оксазолидин-3-ил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (327 мг, 84%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,29$ ,  $m/z=566,1$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**Стадия В:** *N*-[(1R)-1-[3-[5-(Гидроксиметил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 4 с *N*-[(1R)-1-[3-[5-[[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиметил]-2-оксо-оксазолидин-3-ил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (327 мг, 577 мкмоль) дает *N*-[(1R)-1-[3-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (185 мг, 67%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,71 (дд,  $J=8,0$ , 2,5, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,38 (т,  $J=8,0$ ,

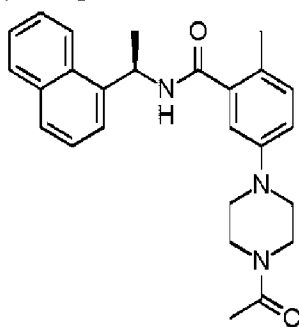
1H), 7,18 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,09 (д,  $J=8,0$ , 1H), 6,95-6,93 (м, 2H), 5,26 (тд,  $J=5,5$ , 3,5, 1H), 5,13 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 4,74-4,72 (м, 1H), 4,12 (дт,  $J=14,5$ , 9,0, 1H), 3,89 (ддд,  $J=14,5$ , 8,5, 6,0, 1H), 3,72-3,70 (м, 1H), 3,60-3,58 (м, 1H), 3,15-3,13 (м, 4H), 2,49-2,47 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,46 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,04$ ,  $m/z=451,9$   $[M-H]^-$ .

**Пример 108:** 2-Метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамид



*трет*-Бутил 4-[4-метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (Пример 28) (1,55 г, 3,27 ммоль) растворяют в ДХМ (40 мл), добавляют 2 капли воды и туда добавляют трифторуксусную кислоту (2,42 мл, 32,7 ммоль) по каплям в течение одной минуты с получением прозрачного красного раствора, который перемешивают в течение 4 часов при КТ. Реакцию затем гасят осторожным добавлением насыщ. водн.  $K_2CO_3$ . Органический слой затем разделяют, затем водный слой экстрагируют ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические слои сушат ( $Na_2SO_4$ ), фильтруют и концентрируют в вакууме с получением 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамида (1,09 г, 85%) в виде бежевой пены.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,88 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,05 (д,  $J=8,4$ , 1H), 6,87-6,81 (м, 2H), 6,18-6,07 (м, 1H), 5,95 (шд,  $J=8,2$ , 1H), 3,06-2,94 (м, 8H), 2,31 (с, 3H), 1,79 (д,  $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=3,14$ ,  $m/z=374,6$   $[M+H]^+$ .

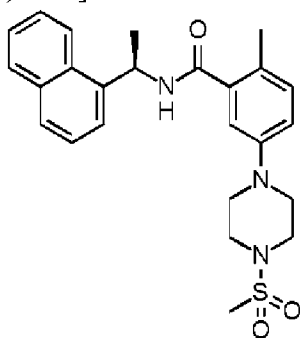
**Пример 109:** 5-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



В инертной атмосфере, 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамид (Пример 109) (84,0 мг, 225 мкмоль) суспендируют в ДХМ (3 мл) и добавляют ДИПЭА (115 мкл, 674 мкмоль). Суспензию охлаждают на ледяной бане и добавляют ацетилхлорид (24 мкл, 337 мкмоль). Раствор оставляют охлаждаться до КТ и перемешивают в течение 2 часов. Смесь разделяют между ДХМ (30 мл) и 2М  $K_2CO_3$  водн. (10 мл). Органическую фазу отделяют, сушат ( $Na_2SO_4$ ), фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта. Очистку проводят КФХ (элюируя 0-100% MeOH в

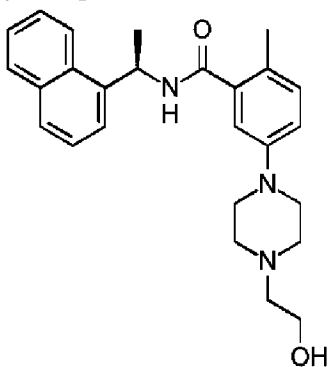
ДХМ) с получением 5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (92 мг, 94%) в виде бледно-желтой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,82 (д,  $J=7,9$ , 1H), 8,24 (д,  $J=8,4$ , 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,84 (д,  $J=8,1$ , 1H), 7,64-7,50 (м, 4H), 7,08 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,93 (дд,  $J=2,6$ , 8,4, 1H), 6,89 (д,  $J=2,6$ , 1H), 5,90 (т,  $J=7,3$ , 1H), 3,61-3,53 (м, 4H), 3,14-3,08 (м, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,59 (д,  $J=6,9$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=3,25$ ,  $m/z=414,8$  [M-H] $^-$ .

**Пример 110:** 2-Метил-5-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



В инертной атмосфере, 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамид (Пример 109) (102 мг, 273 мкмоль) суспендируют в ДХМ (3 мл) и добавляют ДИПЭА (140 мкл, 819 мкмоль). Раствор охлаждают на ледяной бане и добавляют метансульфонилхлорид (31,7 мкл, 410 мкмоль). Через 1 час смесь разделяют между ДХМ (50 мл) и 2М  $\text{K}_2\text{CO}_3$  водн. (10 мл). Органическую фазу отделяют, сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и выпаривают *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Очистку проводят КФХ (элюируя 0-20% MeOH в ДХМ) с получением 2-метил-5-(4-метилсульфонилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (120 мг, 92%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=7,9$ , 1H), 8,24 (д,  $J=8,4$ , 1H), 7,96 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,84 (д,  $J=8,1$ , 1H), 7,64-7,50 (м, 4H), 7,09 (д,  $J=8,4$ , 1H), 6,95 (дд,  $J=2,7$ , 8,3, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 5,90 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 3,30-3,15 (м, 8H), 2,93 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,59 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=3,55$ ,  $m/z=450,8$  [M-H] $^-$ .

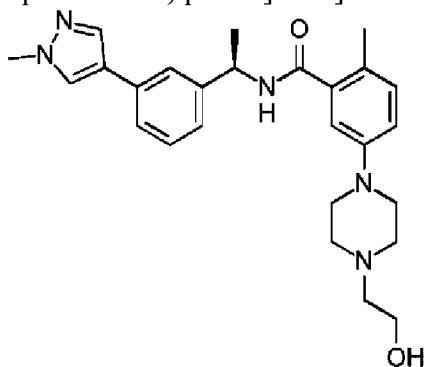
**Пример 111:** 5-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



В инертной атмосфере, 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамид (Пример 109) (175 мг, 469 мкмоль) и карбонат калия (187 мг, 1,35 ммоль)

суспендируют в этаноле (6 мл) и добавляют 2-бромэтанол (49,9 мкл, 702 мкмоль). Суспензию нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. При охлаждении, смесь разделяют между этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистку проводят КФХ (элюируя 0-20% 1М  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  в ДХМ) с получением 5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (108 мг, 52%) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=7,9$ , 1H), 8,24 (д,  $J=8,4$ , 1H), 7,98-7,94 (м, 1H), 7,84 (д,  $J=8,1$ , 1H), 7,64-7,50 (м, 4H), 7,05 (д,  $J=8,4$ , 1H), 6,89 (дд,  $J=2,6$ , 8,4, 1H), 6,87-6,83 (м, 1H), 5,89 (квин,  $J=7,2$ , 1H), 4,42 (т,  $J=5,3$ , 1H), 3,53 (кв,  $J=6,2$ , 2H), 3,13-3,03 (м, 4H), 2,56-2,52 (м, 4H), 2,43 (т,  $J=6,3$ , 2H), 2,17 (с, 3H), 1,58 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=3,38$ ,  $m/z=418,6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 112:** 5-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид



**Стадия А:** 5-[4-[2-[*трет*-Бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид

2-Бромэтоксид-*трет*-бутилдиметилсилан (41 мг, 172 мкмоль) добавляют к раствору 2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамида (58 мг, 144 мкмоль) (Пример 72) и карбоната калия (40 мг, 287 мкмоль) в ДМФ (20 мл) и реакционную смесь нагревают до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (75 мл) и петролейный эфир (75 мл). Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют петролейным эфиром (75 мл), затем этилацетатом (75 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Очистка КФХ (элюируя 0-50% этилацетат в петролейном эфире) дает 5-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид (80 мг, 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,75$ ,  $m/z=562,9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

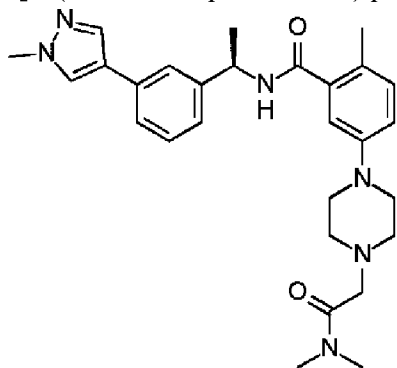
**Стадия В:** 5-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид

Применение Общей методики 4 с 5-[4-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(1-метилпиразол-4-



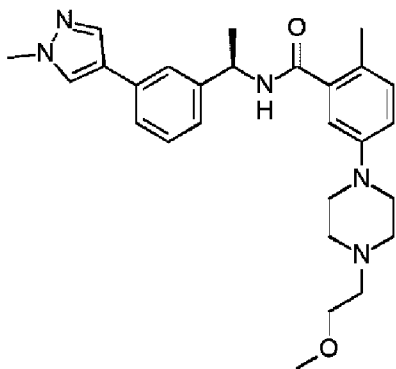
ил)фенил]этил]бензамидом (88 мг, 157 мкмоль) дает 5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид (21 мг, 30%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,57 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,04 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,54 (шс, 1H), 7,36 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,26 (т,  $J=7,5$ , 1H), 7,15 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,00 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,84 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,79 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,06 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,80 (с, 3H), 3,48 (кв,  $J=6,0$ , 2H), 3,04 (м, 4H), 2,49 (м, 4H), 2,37 (т,  $J=6,0$ , 2H), 2,11 (с, 3H), 1,39 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,02$ ,  $m/z=446,9$   $[\text{M-H}]^-$ .

**Пример 113:** 5-[4-[2-(Диметиламино)-2-оксо-этил]пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид



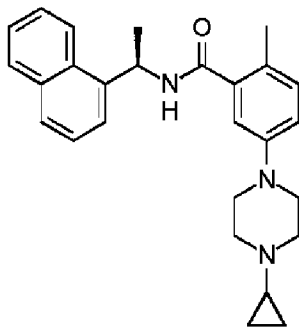
2-Бром-*N,N*-диметилацетамид (46 мг, 277 мкмоль) добавляют к раствору 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамида (93 мг, 231 мкмоль) (Пример 72) и карбоната калия (64 мг, 462 мкмоль) в ДМФ (20 мл) и реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (75 мл) и этилацетат (75 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-30% MeOH в ДХМ) дает 5-[4-[2-(диметиламино)-2-оксо-этил]пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид (39 мг, 33%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,63 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,42 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,32 (т,  $J=7,5$ , 1H), 7,22 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,06 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,91 (дд,  $J=8,0$ , 2,5, 1H), 6,86 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,12 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,87 (с, 3H), 3,19 (шс, 2H), 3,11 (м, 4H), 3,04 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,58 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 1,45 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,36$ ,  $m/z=488,0$   $[\text{M-H}]^-$ .

**Пример 114:** 5-[4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид



1-Бром-2-метоксиэтан (41 мг, 297 мкмоль) добавляют к раствору 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамида (100 мг, 248 мкмоль) (Пример 72) и карбоната калия (69 мг, 496 мкмоль) в ДМФ (20 мл) и реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (75 мл) и этилацетат (75 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-30% MeOH в ДХМ) дает 5-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]бензамид (41 мг, 34%) в виде бледно-розового кристаллического вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (д, *J*=8,0, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59 (шс, 1H), 7,42 (д, *J*=7,5, 1H), 7,32 (т, *J*=7,5, 1H), 7,22 (д, *J*=7,5, 1H), 7,06 (д, *J*=8,0, 1H), 6,90 (дд, *J*=8,5, 2,5, 1H), 6,85 (д, *J*=2,5, 1H), 5,12 (квин, *J*=7,0, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,47 (т, *J*=6,0, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,10 (м, 4H), 2,55 (м, 4H), 2,53 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,45 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,43, *m/z*=460,9 [M-H].

**Пример 115:** 5-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



#### Стадия А: Бензил 5-бром-2-метил-бензоат

5-Бром-2-метил-бензойную кислоту (34,0 г, 158 ммоль) добавляют к ДМФ (180 мл) и туда добавляют карбонат калия (24,0 г, 174 ммоль) и бензилбромид (18,8 мл, 158 ммоль), затем смесь перемешивают в течение 2 часов. Реакцию гасят водой (200 мл) экстрагируют диэтиловым эфиром (2×150 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют *в вакууме* с получением желтой жидкости. Дистилляция при 150°C @ 5,5 м бар дает бензил 5-бром-2-метил-бензоат (39,7 г, 80%) в виде прозрачной жидкости. ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,64, *m/z*=массовый ион не виден.

#### Стадия В: Бензил 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-бензоат

Применение Общей методики 3 с 1-циклопропилпиперазином (2,48 г, 19,6 ммоль) и

бензил 5-бром-2-метил-бензоатом (4,00 г, 13,1 ммоль) при 100°C в течение ночи дает бензил 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-бензоат (3,47 г, 74%) в виде желтой камеди, которая отверждается при выстаивании. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,43$ ,  $m/z=349,7$  [М-Н]<sup>+</sup>.

**Стадия С:** 5-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-бензойная кислота

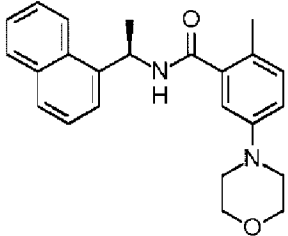
Применение Общей методики 5 с бензил 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-бензоатом (3,80 г, 10,8 ммоль) и палладием, 10% на активированном угольном порошке (115 мг, 1,1 ммоль) дает 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-бензойную кислоту (2,60 г, 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=0,35$ ,  $m/z$ =не видимый.

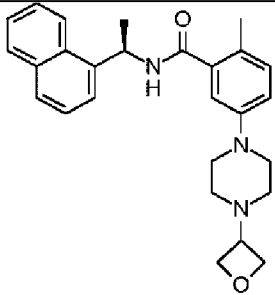
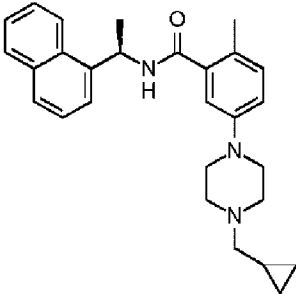
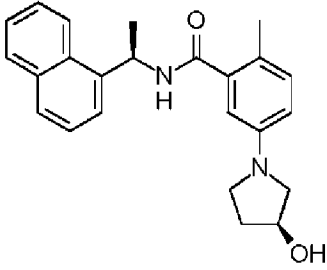
**Стадия D:** 5-(4-Циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид

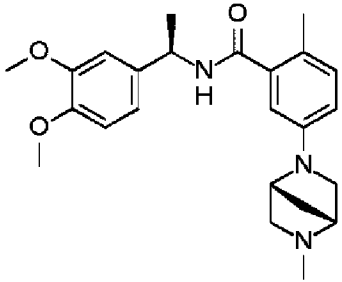
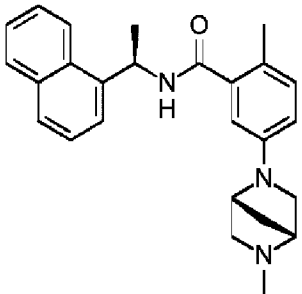
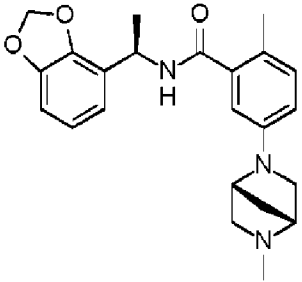
Применение Общей методики 1 с (1R)-1-(1-нафтил)этанамин (70 мг, 408 мкмоль) и 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-бензойной кислотой (117 мг, 449 мкмоль) дает 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (69 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,88 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,59-7,44 (м, 4H), 7,04 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,88-6,80 (м, 2H), 6,16-6,08 (м, 1H), 5,92 (шд,  $J=8,2$ , 1H), 3,05 (дд,  $J=3,7$ , 6,1, 4H), 2,76-2,68 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 1,79 (д,  $J=6,7$ , 3H), 1,68-1,60 (м, 1H), 0,49-0,41 (м, 4H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,90$ ,  $m/z=412,8$  [М-Н]<sup>+</sup>.

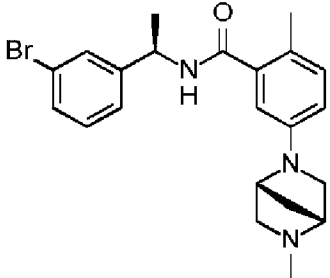
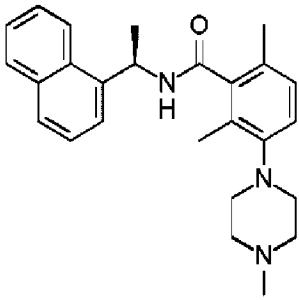
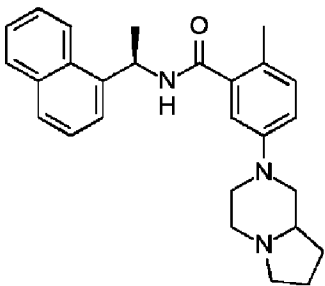
**Другие Примеры**

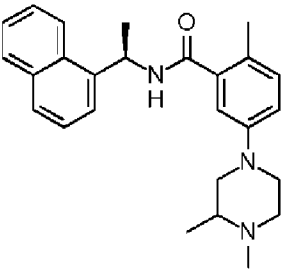
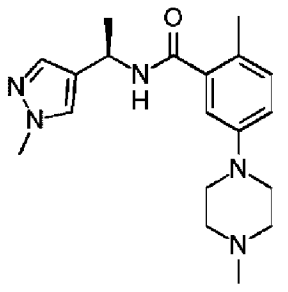
Следующие примеры получают по методике, аналогичной 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 115), с применением требуемого коммерчески доступного вторичного амина на Стадии В и требуемого коммерчески доступного первичного амина на Стадии D. Примеры, которые не дают твердый продукт после Стадии D обрабатывают 2N HCl в диэтиловом эфире, затем концентрируют и растирают с подходящим растворителем с получением продукта в виде гидрохлорида.

| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 116    |  | <b>2-Метил-5-морфолино-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,24 (д, $J=8,2$ , 1H), 7,88 (д, $J=7,9$ , 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 2H), 7,06 (д, $J=8,2$ , 1H), 6,86-6,79 (м, 2H), 6,13 (квин, $J=7,1$ , 1H), 5,92 (шд, $J=7,9$ , 1H), 3,80 (т, $J=4,7$ , 4H), 3,09-2,99 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 1,80 (д, $J=7,1$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,61$ , $m/z=373,7$ [М-Н] <sup>+</sup> . |

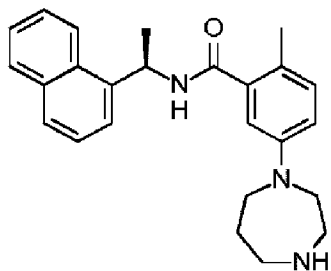
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117 |    | <p><b>2-Метил-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]-5-[4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,88 (д, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,86-7,77 (м, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 2H), 7,05 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 6,89-6,80 (м, 2H), 6,17-6,08 (м, 1H), 5,91 (шд, <i>J</i>=8,2, 1H), 4,67 (д, <i>J</i>=6,7, 2H), 4,65-4,61 (м, 2H), 3,53 (квин, <i>J</i>=6,4, 1H), 3,12 (дд, <i>J</i>=3,8, 6,3, 4H), 2,49-2,40 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 1,79 (д, <i>J</i>=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,30, <i>m/z</i>=428,8 [М-Н]<sup>+</sup>.</p> |
| 118 |   | <p><b>5-[4-(Циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-2-метил-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 7,88 (д, <i>J</i>=7,9, 1H), 7,81 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 7,60-7,44 (м, 4H), 7,04 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,88-6,82 (м, 2H), 6,12 (квин, <i>J</i>=7,2, 1H), 5,93 (шд, <i>J</i>=8,2, 1H), 3,12 (дд, <i>J</i>=3,5, 6,0, 4H), 2,64 (т, <i>J</i>=4,9, 4H), 2,33-2,28 (м, 5H), 1,79 (д, <i>J</i>=7,0, 3H), 0,94-0,82 (м, 1H), 0,56-0,51 (м, 2H), 0,16-0,08 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,96, <i>m/z</i>=426,8 [М-Н]<sup>+</sup>.</p>  |
| 119 |  | <p><b>5-[(3<i>S</i>)-3-Гидрокси-пирролидин-1-ил]-2-метил-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,87 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 7,86-7,76 (м, 1H), 7,60-7,42 (м, 4H), 7,00 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 6,54-6,43 (м, 2H), 6,12 (квин, <i>J</i>=7,2, 1H), 6,02-5,88 (м, 1H), 4,54 (шс, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,45-3,34 (м, 2H), 3,28-3,20 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,26-2,08 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,85-1,71 (д, <i>J</i>=7,1, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,77, <i>m/z</i>=373,7 [М-Н]<sup>+</sup>.</p>            |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 120 |    | <p><b>2-Метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,01 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,95-6,90 (м, 2H), 6,87-6,82 (м, 1H), 6,56-6,48 (м, 2H), 5,96 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 5,28 (квин, <math>J=7,2</math>, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,50-3,42 (м, 1H), 3,34 (дд, <math>J=2,0</math>, 9,0, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,59 (д, <math>J=9,5</math>, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,96 (шд, <math>J=9,5</math>, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,58 (д, <math>J=6,7</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,30</math> <math>m/z=409,8</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p> |
| 121 |   | <p><b>2-Метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-N-[(1R)-1-(нафталин-1-ил)этил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,24 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,88 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,62-7,42 (м, 4H), 6,97 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 6,51-6,39 (м, 2H), 6,15-6,05 (м, 1H), 6,05-5,99 (м, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,50 (шс, 1H), 3,35-3,27 (м, 1H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,92-2,84 (м, 1H), 2,63 (шд, <math>J=9,8</math>, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,28-2,26 (м, 3H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,85 (шд, <math>J=9,8</math>, 1H), 1,78 (д, <math>J=6,4</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,95</math> <math>m/z=398,8</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p>            |
| 122 |  | <p><b>N-[(1R)-1-(1,3-бензодиоксол-4-ил)этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{DMCO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8,52 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,00-6,98 (м, 2H), 6,86-6,84 (м, 2H), 6,55 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,46 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,99 (м, 2H), 5,03 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,28 (шс, 1H), 3,49 (шс, 1H), 3,16 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,80 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,30 (шс, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,90-1,89 (м, 1H), 1,77 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,38 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,55</math>, <math>m/z=392,8</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p>                            |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 123 |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> 8,65 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,60 (шс, 1H), 7,44 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,40 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,32 (т, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,0 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,55 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,48 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,08 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,26 (с, 1H), 3,40 (с, 1H), 3,30 (дд, <math>J=9,0</math>, 2,0, 1H), 3,14 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,77 (дд, <math>J=9,5</math>, 2,0, 1H), 2,47 (д, <math>J=9,5</math>, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,85 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,74 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,41 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,91</math>, <math>m/z=426,7/428,7</math> [M-H]<math>^-</math>.</p> |
| 124 |   | <p><b>2,6-диметил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,31 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,88 (д, <math>J=7,9</math>, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,63-7,50 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 6,92 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 6,88-6,80 (м, 1H), 6,23-6,17 (м, 1H), 5,84 (шд, <math>J=8,2</math>, 1H), 3,17-2,82 (м, 8H), 2,66-2,60 (м, 3H), 2,27-2,08 (м, 6H), 1,82 (д, <math>J=6,7</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,83</math>, <math>m/z=400,7</math> [M-H]<math>^-</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 125 |  | <p><b>Гидрохлорид 5-(3,4,6,7,8,8а-гексагидро-1Н-пирроло[1,2-а]пирозин-2-ил)-2-метил-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамида</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{D}_2\text{O}</math>) <math>\delta</math> 8,14 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,92 (д, <math>J=7,9</math>, 1H), 7,83 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 7,61-7,44 (м, 4H), 7,15 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,81 (шс, 1H), 5,87-5,79 (м, 1H), 3,83 (шс, 1H), 3,75-3,55 (м, 2H), 3,39-3,13 (м, 4H), 3,01-2,70 (м, 3H), 2,28-1,98 (м, 6H), 1,63 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,82</math>, <math>m/z=412,7</math> [M-H]<math>^-</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 126 |   | <b>5-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-2-метил-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,23 (шд, <i>J</i> =7,0, 1H), 7,88 (дд, <i>J</i> =4,1, 7,8, 1H), 7,85-7,79 (м, 1H), 7,68-7,54 (м, 2H), 7,54-7,39 (м, 2H), 7,04 (дд, <i>J</i> =2,6, 8,4, 1H), 6,81 (т, <i>J</i> =2,7, 1H), 6,79-6,71 (м, 1H), 6,28 (шд, <i>J</i> =7,6, 1H), 6,16 (шд, <i>J</i> =7,3, 1H), 3,35 (шд, <i>J</i> =12,5, 2H), 3,26-3,07 (м, 1H), 3,03-2,87 (м, 1H), 2,86-2,64 (м, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,80 (д, <i>J</i> =6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,66, <i>m/z</i> =400,7 [M-H] <sup>-</sup> . |
| 127 |  | <b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-метилпиразол-4-ил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,39 (д, <i>J</i> =8,4, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,13-5,03 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,13-3,05 (м, 4H), 2,47-2,41 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,40 (д, <i>J</i> =6,8, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R <sub>T</sub> =2,18, <i>m/z</i> =364,7 [M+H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                           |

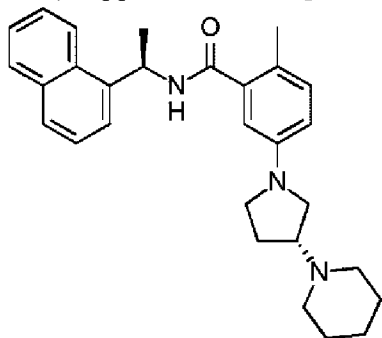
**Пример 128:** 5-(1,4-Диазепан-1-ил)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



*трет*-Бутил 4-[4-метил-3-[[[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (790 мг, 1,62 ммоль) - получают по методике, аналогичной 5-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 116) - добавляют к 6,0 HCl в пропан-2-оле (10 мл) и перемешивают в течение 1 часа с получением желтого раствора. Раствор разбавляют водой (40 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (50 мл). Водный слой затем подщелачивают до pH 11 твердым NaOH, экстрагируют диэтиловым эфиром (2×75 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и растворитель удаляют *в вакууме* с получением твердого вещества. Его перемешивают в диэтиловом эфире (20 мл) в течение 1 часа с получением твердого вещества, которое фильтруют с получением 5-(1,4-дiazепан-1-ил)-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (458 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (д, *J*=8,5, 1H), 7,87 (д, *J*=7,6, 1H), 7,81

(д,  $J=8,2$ , 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,53-7,44 (м, 2H), 6,98 (д,  $J=8,2$ , 1H), 6,63-6,57 (м, 2H), 6,11 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 5,99 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 3,52-3,45 (м, 4H), 3,38-3,15 (м, 1H), 2,99 (т,  $J=5,2$ , 2H), 2,86-2,80 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,96-1,84 (м, 2H), 1,79 (д,  $J=7,1$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,22$ ,  $m/z=386,8$   $[M-H]^+$ .

**Пример 129:** 2-Метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-[(3R)-3-(1-пиперидил)пирролидин-1-ил]бензамид



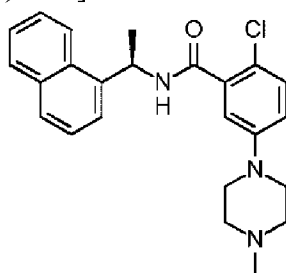
**Стадия А:** [(3S)-1-[4-Метил-3-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пирролидин-3-ил]метансульфонат

5-[(3S)-3-Гидрокси-пирролидин-1-ил]-2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (Пример 120) (282 мг, 753 мкмоль) растворяют в ДХМ (30 мл). Туда добавляют триэтиламин (136 мкл, 979 мкмоль) и затем метансульфонил хлорид (64 мкл, 828 мкмоль) и смесь перемешивают в течение 1,5 часов. Смесь гасят насыщ. водн.  $NH_4Cl$  (10 мл) и водой (30 мл), экстрагируют ДХМ (50 мл), сушат ( $Na_2SO_4$ ) и растворитель удаляют *in vacuo* с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растирают с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое фильтруют и сушат с получением [(3S)-1-[4-метил-3-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пирролидин-3-ил]метансульфоната (290 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. Его используют сразу на Стадии В.

**Стадия В:** [(3S)-1-[4-Метил-3-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пирролидин-3-ил] метансульфонат (100 мг, 220 мкмоль) в пиперидине (65 мкл, 662 мкмоль) нагревают при 80°C в течение 6 часов. Смесь разбавляют водой (30 мл) и перемешивают с получением коричневого твердого вещества, которое фильтруют. Его затем очищают КФХ (элюируя этилацетатом затем 5% MeOH в этилацетате) с получением желтой пены, которую растирают с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое фильтруют с получением 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-[(3R)-3-(1-пиперидил)пирролидин-1-ил]бензамида (22 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,87 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,81 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,53-7,44 (м, 2H), 6,99 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,47-6,43 (м, 2H), 6,11 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 5,93 (шд,  $J=8,2$ , 1H), 3,41-3,29 (м, 2H), 3,21 (дт,  $J=7,2$ , 9,4, 1H), 3,05 (шт,  $J=8,4$ , 1H), 2,96-2,80 (м, 1H), 2,56-2,34 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,25-2,11 (м, 1H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,82-1,76 (м, 3H), 1,69-1,60 (м, 4H), 1,54-1,41 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,32$ ,  $m/z=440,8$   $[M-H]^+$ .



**Пример 130:**  
**2-Хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид**

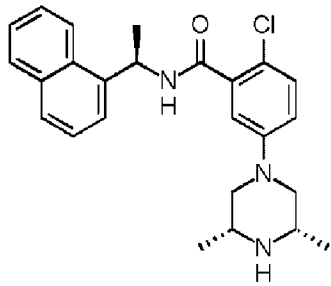


Применение Общей методики 3 с 1-метилпиперазином (51 мг, 505 мкмоль, 56,0 мкл) и 2-хлор-5-йод-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамидом (200 мг, 460 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - при 100°C в течение ночи дает 2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (48 мг, 26%) в виде не совсем белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,22 (д, *J*=8,2, 1H), 7,87 (д, *J*=7,9, 1H), 7,81 (д, *J*=7,9, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,85 (дд, *J*=3,2, 9,0, 1H), 6,55 (шд, *J*=7,6, 1H), 6,12 (квин, *J*=6,7, 1H), 3,23-3,13 (м, 4H), 2,58-2,48 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,80 (д, *J*=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,60, *m/z*=406,7 [M-H]<sup>+</sup>.

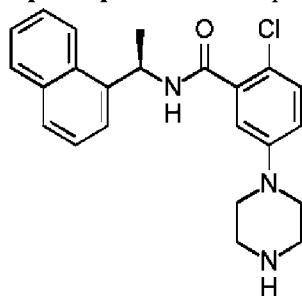
**Другие Примеры**

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 130), с применением требуемого коммерчески доступного вторичного амина.

| Пример | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 131    |           | <b>2-Хлор-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]-5-[4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,22 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =7,6, 1H), 7,81 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 2H), 6,84 (дд, <i>J</i> =3,1, 8,5, 1H), 6,54 (шд, <i>J</i> =8,2, 1H), 6,12 (квин, <i>J</i> =7,1, 1H), 3,22-3,14 (м, 4H), 3,02 (кв, <i>J</i> =9,7, 2H), 2,83-2,76 (м, 4H), 1,80 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =4,25, <i>m/z</i> =474,8 [M-H] <sup>+</sup> . |
| 132    |           | <b>2-Хлор-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]-5-[3-(трифторметил)пиперазин-1-ил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,22 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =7,9, 1H), 7,81 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,55-7,44 (м, 2H), 7,25-7,21 (м, 2H), 6,87 (дд, <i>J</i> =3,1, 8,9, 1H), 6,56 (шд, <i>J</i> =7,0, 1H), 6,13                                                                                                                                                                                                                 |

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                   | (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,71-3,55 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 2H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,97 (дт, $J=3,1$ , 11,4, 1H), 2,84-2,75 (м, 2H), 1,81 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,84$ , $m/z=460,7$ $[M-H]^-$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 133 |  | <b>2-Хлор-5-[(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,22 (д, $J=8,4$ , 1H), 7,87 (д, $J=8,1$ , 1H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 2H), 7,22-7,17 (м, 2H), 6,84 (дд, $J=3,1$ , 8,9, 1H), 6,59 (шд, $J=7,8$ , 1H), 6,12 (квин, $J=7,1$ , 1H), 3,47 (шд, $J=11,4$ , 2H), 2,98 (ттд, $J=3,3$ , 6,3, 9,7, 2H), 2,32-2,23 (м, 2H), 1,80 (д, $J=6,9$ , 3H), 1,12 (д, $J=6,3$ , 6H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=3,96$ , $m/z=422,6$ $[M+H]^+$ . |

**Пример 134:** 2-Хлор-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамид

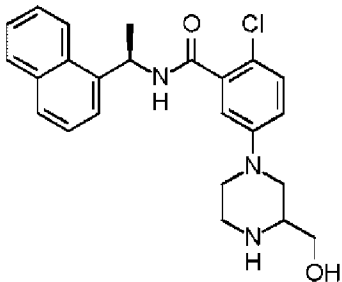
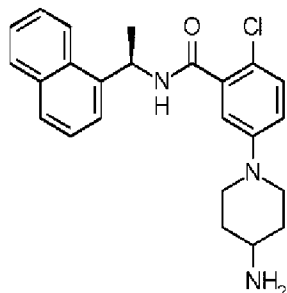


*трет*-Бутил 4-[4-хлор-3-[[1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (1,32 г, 2,67 ммоль) - получают по методике, аналогичной 2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 130) - добавляют к 6,0 N HCl в пропан-2-оле (2,67 ммоль) и перемешивают в течение 1 часа с получением мутного раствора. Смесь выпаривают с получением желтой пены. Ее растворяют в воде (75 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (100 мл), водную фазу затем подщелачивают твердым NaOH. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (2×100 мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривают с получением 2-хлор-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамида (650 мг, 61%) в виде не совсем белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,87 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,81 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 2H), 6,86 (д,  $J=3,1$ , 1H), 6,84 (д,  $J=3,1$ , 1H), 6,55 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 6,13 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 3,15-3,11 (м, 4H), 3,04-2,98 (м, 4H), 1,85-1,75 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,61$ ,  $m/z=392,7$   $[M-H]^-$ .

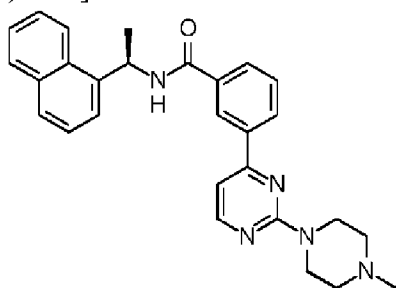
### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-хлор-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамиду (Пример 134).

| Пример | Структура | Название и аналитические данные |
|--------|-----------|---------------------------------|
|--------|-----------|---------------------------------|

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 135 |   | <b>2-Хлор-5-[3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,34 (шд, <i>J</i> =8,9, 1H), 9,05 (шд, <i>J</i> =7,9, 2H), 8,23 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =7,3, 1H), 7,85 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,66 (д, <i>J</i> =7,0, 1H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,34 (д, <i>J</i> =8,9, 1H), 7,06 (дд, <i>J</i> =3,1, 8,9, 1H), 6,98 (д, <i>J</i> =3,1, 1H), 5,88 (квин, <i>J</i> =7,1, 1H), 3,85-3,69 (м, 3H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,41-3,27 (м, 2H), 3,18-2,99 (м, 2H), 2,95-2,83 (м, 1H), 1,59 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,19, <i>m/z</i> =422,7 [M-H] <sup>-</sup> . |
| 136 |  | <b>5-(4-Амино-1-пиперидил)-2-хлор-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,22 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,87 (д, <i>J</i> =8,1, 1H), 7,81 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,54-7,44 (м, 2H), 7,20 (д, <i>J</i> =3,1, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 6,85 (дд, <i>J</i> =3,1, 8,9, 1H), 6,54 (шд, <i>J</i> =7,8, 1H), 6,12 (квин, <i>J</i> =7,1, 1H), 3,61 (шд, <i>J</i> =12,7, 2H), 2,85-2,71 (м, 3H), 1,90-1,84 (м, 2H), 1,80 (д, <i>J</i> =6,9, 3H), 1,47-1,37 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ С): R <sub>T</sub> =1,21, <i>m/z</i> =408,3 [M+H] <sup>+</sup> .                                                                                                   |

**Пример 137:** 3-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид

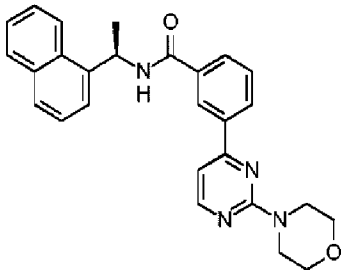


3-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (115 мг, 297 мкмоль) - получают по методике, аналогичной N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - добавляют к ДМФ (10 мл) туда добавляют N-метилпиперазин (164 мкл, 1,48 ммоль) и смесь перемешивают при 100°C в течение 1 часа. Смесь гасят водой с получением твердого вещества, которое фильтруют. Твердое вещество растворяют в ДХМ/MeOH и ДХМ удаляют с получением твердого вещества, его разбавляют еще MeOH и фильтруют с получением 3-[2-(4-метилпиперазин-1-

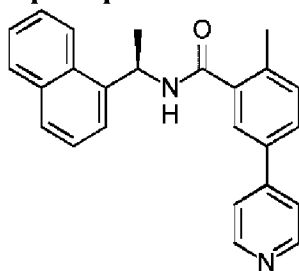
ил)пиримидин-4-ил]-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (42 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (с, 1H), 8,40-8,34 (м, 1H), 8,19 (шд,  $J=8,2$ , 1H), 8,17-8,13 (м, 1H), 7,89 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,81-7,72 (м, 1H), 7,62 (д,  $J=7,0$ , 1H), 7,58-7,46 (м, 4H), 6,95 (д,  $J=5,2$ , 1H), 6,40 (шд,  $J=7,6$ , 1H), 6,15 (квин,  $J=6,9$ , 1H), 3,90 (шс, 4H), 2,47 (шс, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,82 (д,  $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,93$ ,  $m/z=450,8$   $[\text{M-H}]^-$ .

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 137), с применением требуемого коммерчески доступного вторичного амина.

| Пример | Структура                                                                          | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 138    |  | <b>3-(2-Морфолинопиримидин-4-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,43 (с, 1H), 8,41-8,36 (м, 1H), 8,19 (д, $J=8,2$ , 1H), 8,17-8,13 (м, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,84 (д, $J=7,9$ , 1H), 7,77 (д, $J=7,9$ , 1H), 7,62 (д, $J=7,0$ , 1H), 7,57-7,46 (м, 4H), 6,99 (д, $J=5,2$ , 1H), 6,40 (шд, $J=7,6$ , 1H), 6,15 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,87-3,83 (м, 4H), 3,79-3,75 (м, 4H), 1,82 (д, $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,96$ , $m/z=437,8$ $[\text{M-H}]^-$ . |

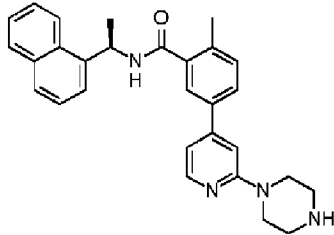
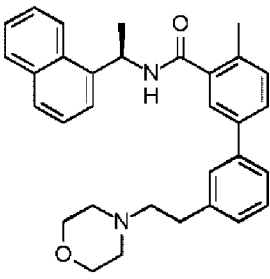
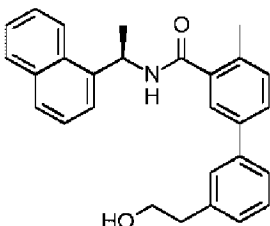
### Пример 139: 2-Метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-пиридил)бензамид

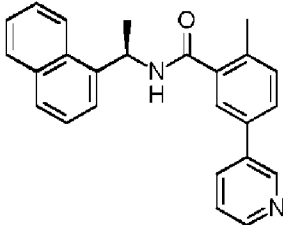


Применение Общей методики 2 с 5-бром-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамидом (217 мг, 589 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - и гидратом пиридин-4-бороновой кислоты (91 мг, 64 мкмоль) при 85°C в течение 3,5 часов дает 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-пиридил)бензамид (115 мг, 48%) в виде слегка беловатого кристаллического вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,01 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,65 (д,  $J=6,0$ , 2H), 8,26 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,97 (м, 1H), 7,85 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,77 (дд,  $J=8,0$ , 2,0, 1H), 7,72 (м, 3H), 7,66 (д,  $J=7,0$ , 1H), 7,62 (ддд,  $J=8,5$ , 7,0, 1,5, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,40 (д,  $J=8,0$ , 1H), 5,95 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 2,36 (с, 3H), 1,63 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,66$ ,  $m/z=365,6$   $[\text{M-H}]^-$ .

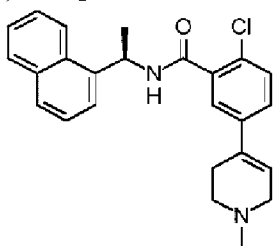
### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-пиридил)бензамиду (Пример 139), с применением требуемого коммерчески доступного боронового эфира или кислоты.

| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 140    |    | <b>2-Метил-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]-5-(2-пиперазин-1-ил-4-пиридил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,99 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 8,26 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 8,16 (д, <i>J</i> =5,0, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,85 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,71 (дд, <i>J</i> =8,0, 2,0, 1H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,62 (ддд, <i>J</i> =8,5, 7,0, 1,5, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,34 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 6,98 (шс, 1H), 6,93 (дд, <i>J</i> =5,0, 1,5, 1H), 5,94 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 3,47 (м, 4H), 2,80 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 1,62 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =3,83, <i>m/z</i> =449,8 [M-H] <sup>+</sup> . |
| 141    |  | <b>2-Метил-5-[3-(2-морфолиноэтил)фенил]-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,27 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,82 (д, <i>J</i> =7,9, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,50-7,44 (м, 3H), 7,33 (д, <i>J</i> =2,4, 3H), 7,24-7,23 (м, 1H), 7,21-7,11 (м, 1H), 6,20-6,13 (м, 1H), 6,00 (шд, <i>J</i> =8,2, 1H), 3,78-3,70 (м, 6H), 2,87-2,80 (м, 2H), 2,63-2,55 (м, 2H), 2,53-2,50 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,82 (д, <i>J</i> =6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =4,03, <i>m/z</i> =477,9 [M-H] <sup>+</sup> .                                                            |
| 142    |  | <b>5-[3-(2-Гидроксиэтил)фенил]-2-метил-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]бензамид.</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,27 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,88 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,82 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,56-7,45 (м, 4H), 7,38-7,33 (м, 3H), 7,26-7,24 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 6,19-6,13 (м, 1H), 6,00 (шд, <i>J</i> =8,2, 1H), 3,88 (кв, <i>J</i> =6,4, 2H), 2,91 (т, <i>J</i> =6,6, 2H), 2,46 (с, 3H),                                                                                                                                                                                                                      |

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                   | 1,82 (д, $J=6,7$ , 3H), 1,36 (т, $J=6,4$ , 1H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,83$ , $m/z=408,7$ $[M-H]^+$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 143 |  | <b>2-Метил-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(3-пиридил)бензамид</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,98 (д, $J=8,0$ , 1H), 8,92 (д, $J=2,0$ , 1H), 8,58 (дд, $J=5,0$ , 1,5, 1H), 8,26 (д, $J=8,0$ , 1H), 8,09 (шд, $J=8,0$ , 1H), 7,97 (д, $J=7,5$ , 1H), 7,85 (д, $J=8,0$ , 1H), 7,70-7,60 (м, 4H), 7,57-7,49 (м, 3H), 7,37 (д, $J=8,0$ , 1H), 5,95 (квин, $J=7,0$ , 1H), 2,36 (с, 3H), 1,62 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,65$ , $m/z=365,6$ $[M-H]^+$ . |

**Пример 144:** 2-Хлор-5-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид

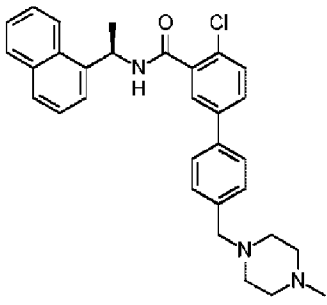


Применение Общей методики 2 с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридином (123 мг, 551 мкмоль) и 2-хлор-5-йод-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамидом (200 мг, 459 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - при 60°C в течение 2 часов дает 2-хлор-5-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (110 мг, 53%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,25-8,21 (м, 1H), 7,88 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,85-7,76 (м, 1H), 7,63 (д,  $J=2,1$ , 1H), 7,61-7,45 (м, 4H), 7,33-7,27 (м, 2H), 6,49 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 6,17-6,03 (м, 2H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,67-2,56 (м, 2H), 2,51-2,46 (м, 2H), 2,41-2,36 (м, 3H), 1,81 (д,  $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,88$ ,  $m/z=403,6$   $[M-H]^+$ .

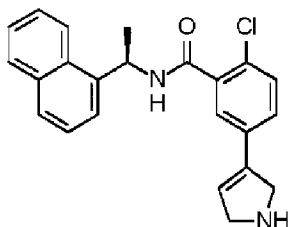
#### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-пиридил)бензамиду (Пример 144), с применением требуемого коммерчески доступного боронового эфира или кислоты.

| Пример<br>(Промежуточное<br>соединение) | Структура | Название и аналитические данные |
|-----------------------------------------|-----------|---------------------------------|
|-----------------------------------------|-----------|---------------------------------|

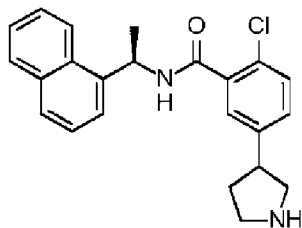
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 145 |  | <b>2-Хлор-5-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,25 (д, J=8,5, 1H), 7,88 (д, J=7,9, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,62-7,57 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 5H), 7,45-7,33 (м, 3H), 6,45 (шд, J=7,9, 1H), 6,17 (квин, J=7,2, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,67-2,37 (м, 8H), 2,30 (с, 3H), 1,83 (д, J=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =4,09, m/z=496,6 [M-H] <sup>+</sup> . |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Пример 146:** гидрохлорид 2-хлор-5-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамида



*трет*-Бутил 3-[4-хлор-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилат (740 мг, 1,55 ммоль) - получают по методике, аналогичной 2-хлор-5-(1-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 144) - добавляют к 6N HCl в пропан-2-олу (20 мл) и перемешивают в течение 1 часа. Смесь медленно выпаривают до появления твердого вещества, добавляют диэтиловый эфир и смесь перемешивают в течение 10 мин, затем фильтруют. Полученное твердое вещество растворяют в ДХМ и перемешивают в течение 20 мин, затем фильтруют под азотом с получением гидрохлорида 2-хлор-5-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (380 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,80 (шс, 2H), 9,16 (д, J=7,9, 1H), 8,23 (д, J=8,5, 1H), 7,97 (д, J=7,9, 1H), 7,86 (д, J=8,2, 1H), 7,67 (д, J=7,0, 1H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,58-7,51 (м, 4H), 6,55 (т, J=2,0, 1H), 5,91 (квин, J=7,2, 1H), 4,34 (шс, 2H), 4,14 (шс, 2H), 1,60 (д, J=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,79, m/z=375,7 [M-H]<sup>+</sup>.

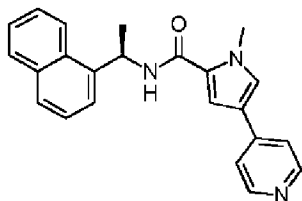
**Пример 147:** 2-хлор-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-пирролидин-3-ил-бензамид



Применение Общей методики 5 с гидрохлоридом 2-хлор-5-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (360 мг, 955 мкмоль) (Пример 146) и палладием,

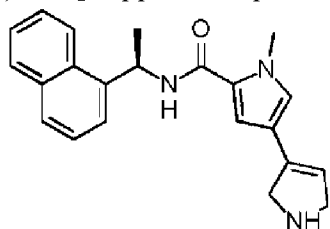
10% на активированном угольном порошке (102 мг, 955 мкмоль) дает 2-хлор-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-пирролидин-3-ил-бензамид (288 мг, 80%) в виде белой пены, затем очищают СКО (элюируют 1М NH<sub>3</sub> в MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (д, *J*=8,5, 1H), 7,88 (д, *J*=7,9, 1H), 7,81 (д, *J*=7,9, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 3H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,19 (дд, *J*=2,1, 8,2, 1H), 6,50 (шд, *J*=7,9, 1H), 6,14 (квин, *J*=7,1, 1H), 3,30 (дд, *J*=7,8, 10,8, 1H), 3,20-3,02 (м, 3H), 2,75 (ддд, *J*=5,0, 8,0, 10,8, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 1,87-1,72 (м, 4H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,60, *m/z*=377,7 [M-H]<sup>+</sup>.

**Пример 148:** 1-Метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-4-(4-пиридил)пиррол-2-карбоксамида



Применение Общей методики 2 с 4-бром-1-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиррол-2-карбоксамидом (200 мг, 560 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - и гидратом пиридин-4-бороновой кислоты (79 мг, 560 мкмоль) при 80°C в течение 1 часа дает 1-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-4-(4-пиридил)пиррол-2-карбоксамида (27 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (шс, 2H), 8,16 (д, *J*=8,2, 1H), 7,89 (д, *J*=8,2, 1H), 7,83 (д, *J*=8,2, 1H), 7,60 (д, *J*=7,3, 1H), 7,58-7,46 (м, 3H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,14 (д, *J*=1,8, 1H), 6,77 (д, *J*=1,5, 1H), 6,18 (шд, *J*=7,6, 1H), 6,06 (квин, *J*=7,0, 1H), 4,02 (с, 3H), 1,81-1,74 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,66, *m/z*=354,6 [M-H]<sup>+</sup>.

**Пример 149:** гидрохлорид 4-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиррол-2-карбоксамида

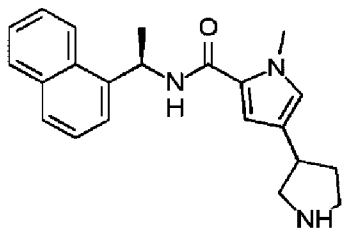


*трет*-бутил 3-[1-метил-5-[[1*R*)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]пиррол-3-ил]-2,5-дигидропиррол-1-карбоксилат (487 мг, 1,09 ммоль) - получают по методике, аналогичной 1-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-4-(4-пиридил)пиррол-2-карбоксамиду (Пример 148) - добавляют к 6N HCl в пропан-2-оле (20 мл) и перемешивают в течение 1 часа. Смесь выпаривают, пока не останется только 5 мл растворителя, ее разбавляют диэтиловым эфиром (15 мл) и перемешивают в течение 30 мин с получением твердого вещества, которое фильтруют под азотом с получением гидрохлорида 4-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиррол-2-карбоксамида (388 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,61 (шс, 1H), 8,58 (д, *J*=7,9, 1H), 8,19 (шд, *J*=8,2, 1H), 7,95 (шд, *J*=7,3, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,64-7,46 (м, 5H), 7,19-7,15 (м, 1H),



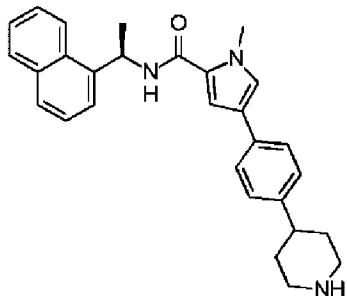
5,89 (тд,  $J=7,1$ , 14,5, 1H), 5,82-5,79 (м, 1H), 4,18-4,08 (м, 2H), 4,05 (шс, 1H), 3,84-3,72 (м, 4H), 1,62-1,55 (м, 3H).

**Пример 150:** 1-Метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-4-пирролидин-3-ил-пиррол-2-карбоксамид



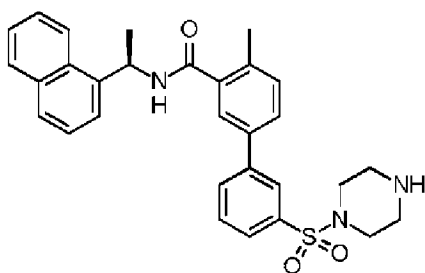
Применение Общей методики 5 с 4-(2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиррол-2-карбоксамидом (287 мг, 830 мкмоль) (Пример 149) и палладием, 10% на активированном угольном порошке (88 мг, 830 мкмоль) дает 1-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-4-пирролидин-3-ил-пиррол-2-карбоксамид (23 мг, 8%) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,87 (д,  $J=7,6$ , 1H), 7,84-7,77 (м, 1H), 7,59-7,44 (м, 4H), 6,54 (д,  $J=1,5$ , 1H), 6,33 (с, 1H), 6,11 (шд,  $J=6,7$ , 1H), 6,06-5,99 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 3H), 3,22 (ддд,  $J=3,1$ , 7,2, 10,5, 1H), 3,12-2,97 (м, 2H), 2,78-2,69 (м, 1H), 2,18-2,00 (м, 3H), 1,76-1,65 (м, 4H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,50$ ,  $m/z=346,7[\text{M-H}]^-$ .

**Пример 151:** 1-Метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-4-[4-(4-пиперидил)фенил]пиррол-2-карбоксамид



Применение Общей методики 5 с бензил 4-[4-[1-метил-5-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]пиррол-3-ил]фенил]пиперидин-1-карбоксилатом (130 мг, 227,39 мкмоль) - получают по методике, аналогичной 1-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-4-(4-пиридил)пиррол-2-карбоксамиду (Пример 148) - и палладием, 10% на активированном угольном порошке (12 мг, 114 мкмоль) дает 1-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-4-[4-(4-пиперидил)фенил]пиррол-2-карбоксамид (43 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20-8,14 (м, 1H), 7,88 (д,  $J=7,6$ , 1H), 7,82 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,60 (д,  $J=7,0$ , 1H), 7,57-7,45 (м, 3H), 7,35 (дд,  $J=2,1$ , 8,2, 2H), 7,21-7,12 (м, 2H), 6,97 (д,  $J=1,8$ , 1H), 6,74-6,64 (м, 1H), 6,20 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 6,09-5,99 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 3,23-3,10 (м, 1H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,52-2,40 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,90-1,56 (м, 6H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=5,59$   $m/z=436,8[\text{M-H}]^-$ .

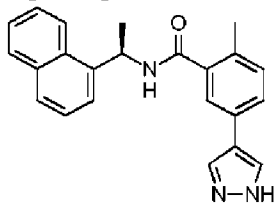
**Пример 152:** 2-Метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(3-пиперазин-1-илсульфонилфенил)бензамид



Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 4-[3-[4-метил-3-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]фенилсульфонилпиперазин-1-карбоксилатом (88 мг, 143 мкмоль) - получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-пиридил)бензамиду (Пример 139) - дает 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(3-пиперазин-1-илсульфонилфенил)бензамид (24 мг, 29%) в виде рыжевато-коричневого кристаллического твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,04 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,27 (д,  $J=8,5$ , 1H), 8,04 (дт,  $J=8,0$ , 1,5, 1H), 7,97 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,90 (т,  $J=1,5$ , 1H), 7,86 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,77 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,69 (дд,  $J=8,0$ , 2,0, 1H), 7,66 (д,  $J=7,0$ , 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,39 (д,  $J=8,0$ , 1H), 5,95 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 2,83 (м, 4H), 2,73 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,62 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,71$ ,  $m/z=512,9$   $[\text{M-H}]^-$ .

**Пример 153:** 2-Метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(1H-пиразол-4-ил)бензамид



**Стадия А:** Бензил 2-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)бензоат

Применение Общей методики 2 с бензил 5-бром-2-метил-бензоатом (2,20 г, 7,21 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (1,40 г, 7,21 ммоль) при 90°C в течение 3 часов дает бензил 2-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)бензоат (320 мг, 15%) в виде желтой камеди. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,74$ ,  $m/z=291,6$   $[\text{M-H}]^-$ .

**Стадия В:** 2-Метил-5-(1H-пиразол-4-ил)бензойная кислота

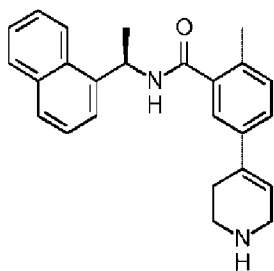
Применение Общей методики 5 с бензил 2-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)бензоатом (320 мг, 1,09 ммоль) и палладием, 10% на активированном угольном порошке (58 мг, 547 мкмоль) дает 2-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)бензойную кислоту (68 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=0,30$ ,  $m/z$ =Не видно.

**Стадия С:** 2-Метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(1H-пиразол-4-ил)бензамид

Применение Общей методики 1 с (1R)-1-(1-нафтил)этанамин (50 мг, 291,99 мкмоль) и 2-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)бензойной кислотой (64,95 мг, 321,19 мкмоль) дает 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(1H-пиразол-4-ил)бензамид (35 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,94 (шс, 1H), 8,92 (д,  $J=7,9$ , 1H), 8,26 (д,  $J=8,2$ , 1H), 3,21 (шс, 1H), 7,97 (д,  $J=8,2$ , 1H), 7,90 (шс, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,58-7,50 (м, 4H), 7,20 (д,  $J=7,9$ , 1H), 5,93 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 2,26 (с, 3H), 1,61 (д,

$J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,38$ ,  $m/z=354,7$   $[M-H]^+$ .

**Пример 154:** 2-Метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид



**Стадия А:** 2-Метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид

5-Бром-2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (1,00 г, 2,72 ммоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(1-Нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (759 мг, 2,99 ммоль), дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (99 мг, 136 мкмоль) и ацетат калия (799 мг, 8,15 ммоль) добавляют к ДМСО (30 мл) и нагревают при 90°C в течение 2 часов. Черную смесь охлаждают, разбавляют водой (100 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×75 мл), сушат ( $MgSO_4$ ) и растворитель удаляют *in vacuo* с получением черной камеди. Очистка КФХ (элюируя 20-40% диэтиловым эфиром в петролейном эфире) дает 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид (580 мг, 51%) в виде белой пены. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,22$ ,  $m/z=416,6$   $[M-H]^+$ .

**Стадия В:** *трет*-Бутил 4-[4-метил-3-[[[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат

Применение Общей методики 2 с 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамидом (250 мг, 602 мкмоль) и *N*-Вос-4-трифторметансульфонилокси-3,6-дигидро-2H-пиридином (219 мг, 662 мкмоль) при 80°C в течение 1 часа дает *трет*-бутил 4-[4-метил-3-[[[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (140 мг, 49%) в виде коричневой пены. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,42$ ,  $m/z=469,9$   $[M-H]^+$ .

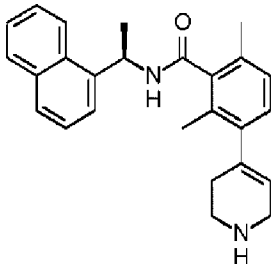
**Стадия С:** гидрохлорид 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамида

6N HCl в пропан-2-оле (297 мкмоль, 10 мл) добавляют к *трет*-бутил 4-[4-метил-3-[[[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилату (140 мг, 297 мкмоль) и перемешивают в течение 1 часа с получением желтого раствора. Смесь выпаривают, пока не останется только 50% объема, смесь растирают с диэтиловым эфиром и перемешивают в течение 10 мин, затем фильтруют под азотом с получением гидрохлорида 2-метил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамида (101 мг, 83%) в виде бежевого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  9,18 (шс, 2H), 8,96 (д,  $J=7,9$ , 1H), 8,25 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,97 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,85 (д,  $J=8,2$ ,

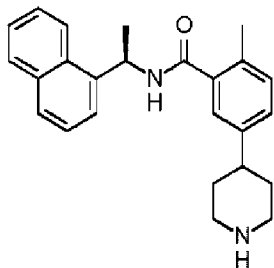
1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,38 (д,  $J=1,8$ , 1H), 7,25 (д,  $J=7,9$ , 1H), 6,20 (шс, 1H), 5,93 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 3,74 (шс, 2H), 3,34-3,27 (м, 2H), 2,70-2,64 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,60 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,36$ ,  $m/z=369,7$  [M-H]<sup>-</sup>.

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамиду (Пример 154), с применением подходящего ароматического бромидов - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - на Стадии А.

| Пример | Структура                                                                         | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 155    |  | <b>2,6-диметил-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,29 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,87 (д, $J=7,9$ , 1H), 7,81 (д, $J=7,9$ , 1H), 7,60-7,51 (м, 3H), 7,47-7,43 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,22-6,16 (м, 1H), 5,88 (д, $J=8,5$ , 1H), 5,49 (шс, 1H), 3,76 (шс, 2H), 3,35 (шс, 2H), 2,55 (шс, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,81 (д, $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=4,27$ , $m/z=383,6$ [M-H] <sup>-</sup> . |

### Пример 156: 2-Метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-пиперидил)бензамид

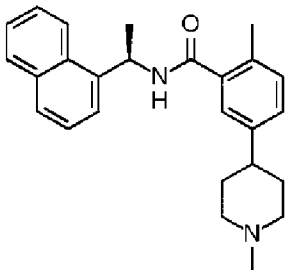


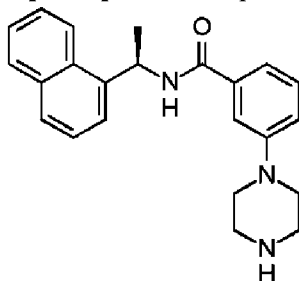
Применение Общей методики 5 с гидрохлоридом 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамида (91 мг, 224 мкмоль) (Пример 154) и палладием, 10% на активированном угольном порошке (12 мг, 112 мкмоль) дает 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-пиперидил)бензамид (69 мг, 83%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,88 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,60-7,56 (м, 2H), 7,56-7,45 (м, 2H), 7,16-7,08 (м, 3H), 6,17-6,11 (м, 1H), 5,94 (шд,  $J=8,2$ , 1H), 3,15 (м, 2H), 2,69 (дт,  $J=2,3$ , 12,1, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,80 (д,  $J=6,7$ , 3H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=5,68$ ,  $m/z=371,7$  [M-H]<sup>-</sup>.

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-пиперидил)бензамиду (Пример 156), с применением подходящего промежуточного соединения, полученного по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензамиду (Пример 136), без проведения

Стадии С.

| Пример | Структура                                                                         | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 157    |  | <b>2-Метил-5-(1-метил-4-пиперидил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,84 (д, <i>J</i> =7,9, 1H), 8,24 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 7,96 (д, <i>J</i> =7,9, 1H), 7,85 (д, <i>J</i> =8,1, 1H), 7,68-7,48 (м, 4H), 7,22-7,09 (м, 3H), 5,92 (т, <i>J</i> =7,3, 1H), 2,85 (шд, <i>J</i> =11,3, 2H), 2,47-2,39 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,76-1,62 (м, 2H), 1,59 (д, <i>J</i> =6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =4,45, <i>m/z</i> =385,8 [M-H] <sup>+</sup> . |

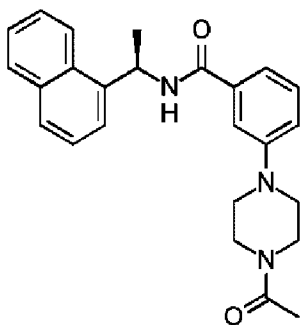
**Пример 158:** гидрохлорид *N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-пиперазин-1-ил-бензамида**Стадия А:** *трет*-Бутил 4-[3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат

Гексафторфосфат (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламинморфолинокарбения (399 мг, 931 мкмоль) добавляют к раствору (1R)-1-(1-нафтил)этанамин (145 мг, 847 мкмоль), 3-{4-[(*трет*-бутоксикарбонил]пиперазин-1-ил}бензойной кислоты (259 мг, 847 мкмоль) и ДИПЭА (434 мкл, 2,54 ммоль) в ДМФ (3 мл) и реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение 0,5 часов. Добавляют воду (70 мл) и полученное розовое твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом, что дает *трет*-бутил 4-[3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилат (382 мг, 98%) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,20, *m/z*=458,9 [M-H]<sup>+</sup>.

**Стадия В:** гидрохлорид *N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-пиперазин-1-ил-бензамида

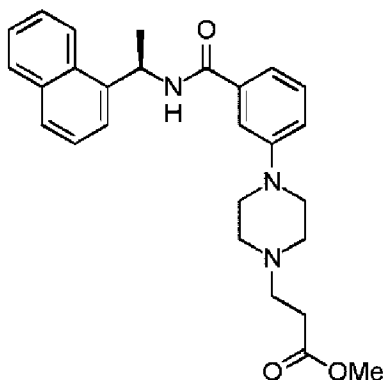
Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 4-[3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилатом (383 мг, 833 мкмоль) дает гидрохлорид *N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-3-пиперазин-1-ил-бензамида (85 мг, 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,23 (шс, 2H), 9,01 (д, *J*=8,0, 1H), 8,27 (д, *J*=8,5, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,91 (д, *J*=8,5, 1H), 7,72 (д, *J*=7,0, 1H), 7,66-7,56 (м, 3H), 7,54 (м, 1H), 7,49 (д, *J*=7,5, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 6,03 (квин, *J*=7,0, 1H), 3,48 (м, 4H), 3,28 (м, 4H), 1,70 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,41, *m/z*=358,7 [M-H]<sup>+</sup>.

**Пример 159:** 3-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



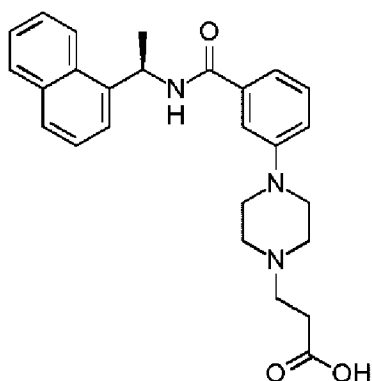
Ацетилхлорид (11,0 мкл, 145 мкмоль) добавляют к раствору гидрохлорида *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-пиперазин-1-ил-бензамида (Пример 139) (62,0 мг, 172 мкмоль) и триэтиламина (60,0 мкл, 431 мкмоль) в ДХМ (5 мл) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляют 2 М водной HCl (10 мл) и ДХМ (5 мл) и полученные слои разделяют. Водный слой затем экстрагируют ДХМ (2×10 мл) и объединенные органические слои сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением масла. Масло суспендируют в ДХМ/петролейном эфире и концентрируют при пониженном давлении с получением 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамида в виде белого твердого вещества (42 мг, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,88 (д, *J*=7,6, 1H), 8,20 (д, *J*=8,7, 1H), 7,95 (д, *J*=8,2, 1H), 7,84 (д, *J*=8,1, 1H), 7,64 (д, *J*=7,2, 1H), 7,61-7,50 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 7,37-7,35 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,12 (шд, *J*=8,1, 1H), 5,96 (т, *J*=7,2, 1H), 3,61-3,55 (м, 4H), 3,21-3,19 (м, 2H), 3,15-3,13 (м, 2H) 2,04 (с, 3H), 1,62 (д, *J*=6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,33, *m/z*=400,8 [M-H]<sup>+</sup>.

**Пример 160:** Метил 3-[4-[3-[[*(1R)*]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропаноат



Метилакрилат (30 мкл, 328 мкмоль) добавляют к раствору гидрохлорида *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-пиперазин-1-ил-бензамида (Пример 158) (59 мг, 164 мкмоль) и ДИПЭА (84 мкл, 492 мкмоль) в MeOH (5 мл) при КТ и реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение 2 часов. Растворитель удаляют *в вакууме* и очистка КФХ (элюируя 0-30% MeOH в ДХМ) дает метил 3-[4-[3-[[*(1R)*]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропаноат (44 мг, 57%) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,86 (д, *J*=7,5, 1H), 8,20 (д, *J*=8,0, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,84 (д, *J*=8,0, 1H), 7,63 (д, *J*=7,0, 1H), 7,59-7,49 (м, 3H), 7,41 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 5,96 (квин, *J*=7,0, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,15 (м, 4H), 2,62 (т, *J*=7,0, 2H), 1,62 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,66, *m/z*=446,7 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 161:** 3-[4-[3-[[1R]-1-(1-Нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропановая кислота



**Стадия А:** Бензил 3-[4-[3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропаноат

ДИПЭА (141 мкл, 826 мкмоль) добавляют к раствору гидрохлорида *N*-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]-3-пиперазин-1-ил-бензамида (Пример 158) (109 мг, 275 мкмоль) и бензилакрилата (84,25 мкл, 551 мкмоль) в MeOH (20 мл) при КТ и реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение 2 часов. Растворитель затем удаляют *в вакууме* и очистка КФХ с элюированием 0-30% MeOH в ДХМ дает бензил 3-[4-[3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропаноат (103 мг, 72%) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,24$ ,  $m/z=522,7$   $[M+H]^+$ .

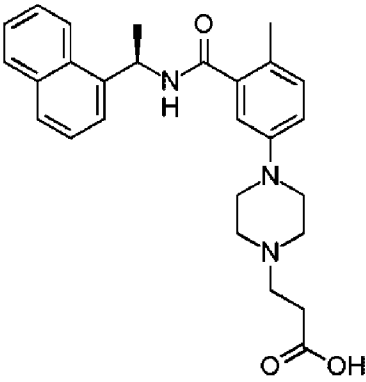
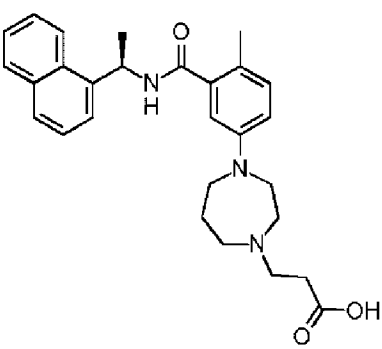
**Стадия В:** 3-[4-[3-[[1R]-1-(1-Нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропановая кислота

Применение Общей методики 5 с палладием, 10% на активированном угольном порошке (30 мг) и бензил 3-[4-[3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропаноатом (103 мг, 197 мкмоль) с очисткой КФХ (элюируя 0-100% MeOH в ДХМ) дает 3-[4-[3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропановую кислоту (52 мг, 55%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,87 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,20 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,95 (м, 1H), 7,84 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,63 (д,  $J=7,0$ , 1H), 7,59-7,49 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,08 (дд,  $J=8,5$ , 1,5, 1H), 5,96 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,17 (м, 4H), 2,61 (т,  $J=7,5$ , 2H), 2,55 (м, 4H), 2,40 (т,  $J=7,5$ , 2H), 1,62 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,15$ ,  $m/z=430,8$   $[M-H]^-$ .

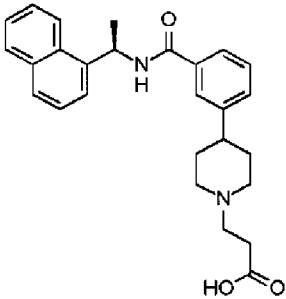
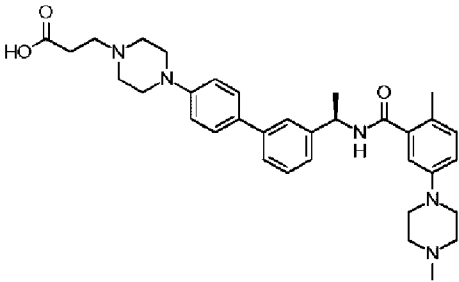
### Другие Примеры

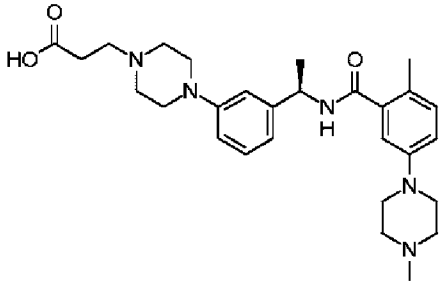
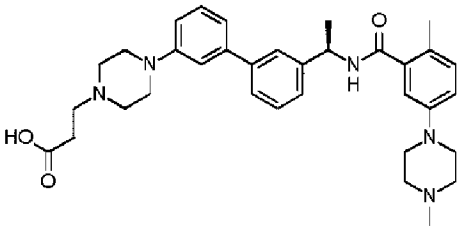
Следующие примеры получают по методике, аналогичной 3-[4-[3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропановой кислоте (Пример 161), с применением, на Стадии А, указанных примеров промежуточного соединения.

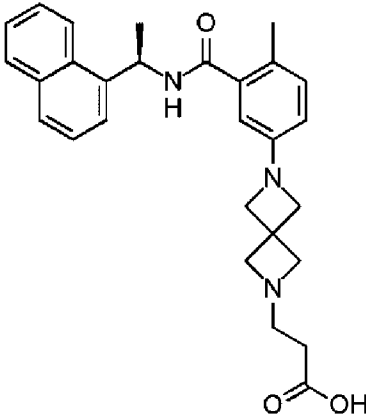
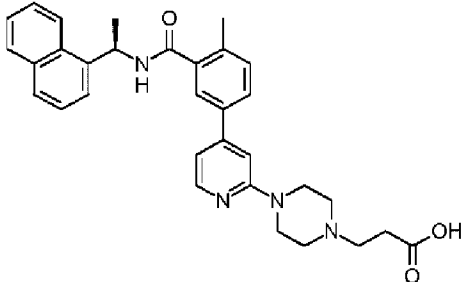
| Пример<br>(Промежуточное<br>соединение) | Структура | Название и аналитические<br>данные |
|-----------------------------------------|-----------|------------------------------------|
|                                         |           |                                    |

|                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>162</b><br/>(Пример 108)</p> |    | <p><b>3-[4-[4-Метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]пропановая кислота</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,81 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,24 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,96 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,84 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,63 (д, <i>J</i>=7,0, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,05 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,89 (дд, <i>J</i>=8,0, 3,0, 1H), 6,86 (д, <i>J</i>=3,0, 1H), 5,89 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,08 (м, 4H), 2,60 (т, <i>J</i>=7,0, 2H), 2,53 (м, 4H), 2,38 (т, <i>J</i>=7,0, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,58 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=2,06, <i>m/z</i>=444,8 [M-H]<sup>-</sup>.</p>          |
| <p><b>163</b><br/>(Пример 128)</p> |  | <p><b>3-[4-[4-Метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-1,4-дiazепан-1-ил]пропановая кислота</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,79 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,24 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,84 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,62 (д, <i>J</i>=7,0, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 6,98 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,65 (дд, <i>J</i>=8,0, 3,0, 1H), 6,59 (д, <i>J</i>=3,0, 1H), 5,69 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,45 (м, 2H), 3,41 (м, 4H), 2,75-2,70 (м, 4H), 2,56 (м, 2H), 2,31 (т, <i>J</i>=7,0, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,84 (м, 2H), 1,58 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=2,30, <i>m/z</i>=458,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |

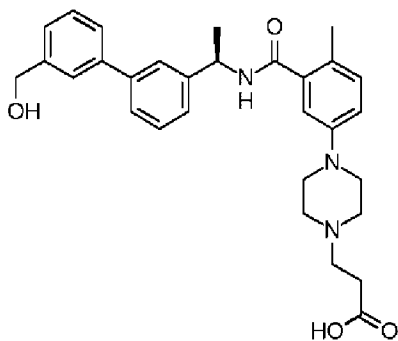


|                                   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>164</b><br/>(Пример 6)</p>  |    | <p><b>3-[4-[3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-1-пиперидил]пропановая кислота</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,93 (шд, <math>J=7,3</math>, 1H), 8,21 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 7,95 (д, <math>J=7,9</math>, 1H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,74 (шд, <math>J=7,3</math>, 1H), 7,65 (д, <math>J=6,7</math>, 1H), 7,59-7,49 (м, 3H), 7,42-7,36 (м, 2H), 5,97 (квин, <math>J=7,1</math>, 1H), 3,03 (шд, <math>J=8,5</math>, 2H), 2,64 (шс, 2H), 2,45-2,28 (м, 4H), 2,21-1,99 (м, 2H), 1,87-1,66 (м, 4H), 1,66-1,59 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=2,49</math>, <math>m/z=429,8</math> <math>[\text{M-H}]^+</math>.</p>                                                                                                                                                                          |
| <p><b>165</b><br/>(Пример 73)</p> |  | <p><b>3-[4-[4-[3-[[1R]-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]фенил]пиперазин-1-ил]пропановая кислота</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,69 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,65 (шс, 1H), 7,53 (д, <math>J=8,5</math>, 2H), 7,46 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,37 (т, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,28 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,06 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,02 (д, <math>J=8,5</math>, 2H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,86 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,16 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,19 (м, 4H), 3,09 (м, 4H), 2,62 (т, <math>J=7,0</math>, 2H), 2,57 (м, 4H), 2,44-2,41 (м, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,46 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=2,19</math>, <math>m/z=568,9</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p> |

|                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>166</b><br/>(Пример 105)</p> |    | <p><b>3-[4-[3-[(1R)-1-[[2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиперазин-1-ил]пропановая кислота</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,58 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,16 (т, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,06 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,99 (м, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,83 (д, <math>J=3,0</math>, 1H), 6,79 (дд, <math>J=8,0</math>, 2,0, 2H), 5,05 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,13-3,09 (м, 8H), 2,61 (т, <math>J=7,0</math>, 2H), 2,55 (м, 4H), 2,46 (м, 4H), 2,40 (т, <math>J=7,0</math>, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,39 (д, <math>J=7,5</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=0,35</math>, <math>m/z=492,9</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p>                                                                                      |
| <p><b>167</b><br/>(Пример 74)</p>  |  | <p><b>3-[4-[3-[(1R)-1-[[2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]фенил]пиперазин-1-ил]пропановая кислота</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,70 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,68 (шс, 1H), 7,51 (д, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,40 (т, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,36 (шд, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,29 (т, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,14 (шс, 1H), 7,06 (м, 2H), 6,95 (дд, <math>J=8,0</math>, 2,0, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,86 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,18 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,20 (м, 4H), 3,09 (м, 4H), 2,63 (т, <math>J=7,0</math>, 2H), 2,57 (м, 4H), 2,45-2,41 (м, 6H), 2,22 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,47 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=2,22</math>, <math>m/z=569,0</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p> |

|                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>168</b><br/>(Пример 17)</p>  |    | <p><b>3-[2-[4-Метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил]пропановая кислота</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,85 (д, <i>J</i>=7,9, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,45-7,37 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,36-6,31 (м, 1H), 6,31-6,25 (м, 1H), 6,17-6,01 (м, 2H), 3,87-3,70 (м, 4H), 3,70-3,51 (м, 4H), 2,94-2,76 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,74 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,26, <i>m/z</i>=458,5 [M+H]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                                              |
| <p><b>169</b><br/>(Пример 140)</p> |  | <p><b>3-[4-[4-Метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-2-пиридил]пиперазин-1-ил]пропановая кислота</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,99 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,26 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 8,17 (д, <i>J</i>=5,0, 1H), 7,97 (д, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,85 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,71 (дд, <i>J</i>=8,0, 2,0, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,62 (ддд, <i>J</i>=8,5, 7,0, 1,0, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,35 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,95 (дд, <i>J</i>=5,0, 1,0, 1H), 5,94 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,54 (м, 4H), 2,62 (т, <i>J</i>=7,5, 2H), 2,42 (т, <i>J</i>=7,5, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,62 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=2,39, <i>m/z</i>=521,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |

**Пример 170:** 3-[4-[3-[[[(1R)-1-[3-[3-(Гидроксиметил)фенил]фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-ил]пропановая кислота



**Стадия А:** *трет*-Бутил 4-[3-[[[(1R)-1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-карбоксилат

Применение Общей методики 2 с *трет*-бутил 4-[3-[[[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-карбоксилатом (381 мг, 758 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *трет*-Бутил 4-[4-метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-карбоксилату (Пример 28) - с [3-(гидроксиметил)фенил]бороновой кислотой (127 мг, 834 мкмоль) при 85°C в течение 3,5 часов дает *трет*-бутил 4-[3-[[[(1R)-1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-карбоксилат (287 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,86$ ,  $m/z=528,8$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия В:** *N*-[(1R)-1-[3-[3-(Гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-пиперазин-1-ил-бензамид

Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 4-[3-[[[(1R)-1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-карбоксилатом (287 мг, 542 мкмоль) дает *N*-[(1R)-1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-пиперазин-1-ил-бензамид (220 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,08$ ,  $m/z=428,7$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия С:** Бензил 3-[4-[3-[[[(1R)-1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-ил]пропаноат

Бензил акрилат (102 мкл, 666 мкмоль,) добавляют к раствору *N*-[(1R)-1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]-2-метил-5-пиперазин-1-ил-бензамида (220 мг, 512 мкмоль) в MeOH (15 мл) и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение 2 часов. Растворитель удаляют *в вакууме*, и очистка КФХ (элюируя 0-50% MeOH в ДХМ) дает бензил 3-[4-[3-[[[(1R)-1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-ил]пропаноат (253 мг, 83%) в виде оранжевого маслянистого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,84$ ,  $m/z=591,0$  [M-H]<sup>-</sup>.

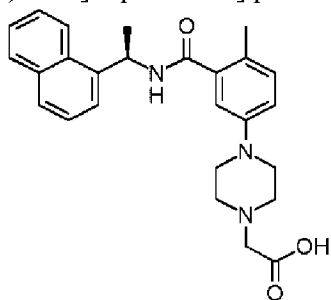
**Стадия D:** 3-[4-[3-[[[(1R)-1-[3-[3-(Гидроксиметил)фенил]фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-ил]пропановая кислота

Применение Общей методики 5 с гидроксидом палладия, 20% на угле (30 мг) и бензил 3-[4-[3-[[[(1R)-1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-ил]пропаноатом (253 мг, 428 мкмоль) дает 3-[4-[3-[[[(1R)-1-[3-[3-(гидроксиметил)фенил]фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-

ил]пропановую кислоту (70 мг, 31%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,72 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,71 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,43 (тд,  $J=7,5$ , 5,0, 2H), 7,37 (м, 1H), 7,33 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,07 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,91 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,86 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,18 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 4,58 (с, 2H), 3,09 (м, 4H), 2,61 (т,  $J=7,0$ , 2H), 2,53 (м, 4H), 2,40 (т,  $J=7,0$ , 2H), 2,18 (с, 3H), 1,48 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=0,39$ ,  $m/z=500,8$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**Пример****171:**2-[4-[4-Метил-3-[[ $(1R)$ ]-1-(1-

нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]уксусная кислота

**Стадия****А:**

Бензил

2-[4-[4-метил-3-[[ $(1R)$ ]-1-(1-

нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]ацетат

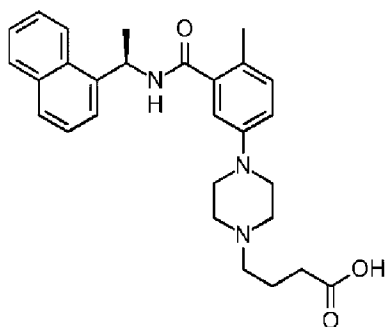
2-Метил- $N$ -[[ $(1R)$ ]-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамид (0,40 г, 1,07 ммоль) (Пример 108) и бензил 2-бромацетат (185 мкл, 1,18 ммоль) добавляют к ДМФ (25 мл). Туда добавляют карбонат цезия (454 мг, 1,39 ммоль) и смесь перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Смесь гасят водой (100 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром ( $2 \times 75$  мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и растворитель удаляют *in vacuo* с получением желтой камеди. Очистка КФХ (элюируя 60% диэтиловым эфиром в петролейном эфире) дает бензил 2-[4-[4-метил-3-[[ $(1R)$ ]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]ацетат (502 мг, 90%) в виде прозрачной камеди. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,19$ ,  $m/z=521,0$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**Стадия В:** 2-[4-[4-Метил-3-[[ $(1R)$ ]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]уксусная кислота

Применение Общей методики 5 с бензил 2-[4-[4-метил-3-[[ $(1R)$ ]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]ацетатом (500 мг, 959 мкмоль) и палладием, 10% на активированном угольном порошке (51 мг, 479 мкмоль) дает 2-[4-[4-метил-3-[[ $(1R)$ ]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]уксусную кислоту (78 мг, 19%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,86 (д,  $J=7,6$ , 1H), 7,80 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,05 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,84 (д,  $J=2,4$ , 1H), 6,82-6,76 (м, 1H), 6,17-6,08 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,24 (шс, 4H), 3,11 (шс, 4H), 2,30 (с, 3H), 1,78 (д,  $J=6,4$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,08$ ,  $m/z=430,6$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**Пример****172:**4-[4-[4-Метил-3-[[ $(1R)$ ]-1-(1-

нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]бутановая кислота



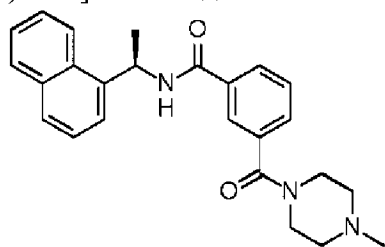
**Стадия А:** Бензил 4-[4-[4-метил-3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]бутаноат

2-Метил-*N*-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]-5-пиперазин-1-ил-бензамид (274 мг, 733 мкмоль) (Пример 108) и карбонат цезия (311 мг, 954 мкмоль) добавляют к ДМФ (10 мл). Туда добавляют бензил 4-бромбутаноат (219 мг, 852 мкмоль) и смесь перемешивают в течение 72 часов. Реакцию гасят водой (50 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и растворитель удаляют *in vacuo* с получением оранжевой камеди. Ее очищают КФХ (элюируя диэтиловым эфиром и затем 1:1 диэтиловым эфиром в этилацетате) с получением бензил 4-[4-[4-метил-3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]бутаноата (258 мг, 64%) в виде бесцветной камеди. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,29$ ,  $m/z=548,9$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия В:** 4-[4-[4-Метил-3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]бутановая кислота

Применение Общей методики 5 с бензил 4-[4-[4-метил-3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]бутаноатом (258 мг, 469 мкмоль) и палладием, 10% на активированном угольном порошке (25 мг, 235 мкмоль) дает 4-[4-[4-метил-3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]пиперазин-1-ил]бутановую кислоту (124 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26-8,21 (м,  $J=8,2$ , 1H), 7,88 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,05 (д,  $J=8,2$ , 1H), 6,86-6,78 (м, 2H), 6,13 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 6,05-5,95 (м, 1H), 3,18 (шм, 4H), 2,81 (шм, 4H), 2,73-2,65 (м, 2H), 2,65-2,52 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,85 (шм, 2H), 1,82-1,77 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,22$ ,  $m/z=458,8$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 173:** 3-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)-*N*-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]бензамид



**Стадия А:** 3-[[1R]-1-(1-Нафтил)этил]карбамоил]бензойная кислота

Моногидрат гидроксида лития (68 мг, 1,62 ммоль) добавляют к раствору метил 3-[[1R]-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]бензоата (490 мг, 1,47 ммоль) - получают по методике,

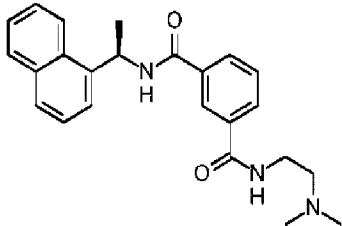
аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - в ТГФ (10 мл) и воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждают до КТ и добавляют воду (70 мл) и диэтиловый эфир (100 мл) и фазы разделяют. 2*N* HCl добавляют к водной фазе, что вызывает выпадение осадка. Этот продукт фильтруют и сушат под вакуумом с получением 3-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]бензойной кислоты (325 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,19 (с, 1H), 9,21 (д, *J*=8,0, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,21 (д, *J*=8,0, 1H), 8,14 (д, *J*=8,0, 1H), 8,08 (д, *J*=8,0, 1H), 7,96 (д, *J*=8,0, 1H), 7,84 (д, *J*=8,0, 1H), 7,65 (д, *J*=7,0, 1H), 7,62-7,57 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 2H), 5,98 (квин, *J*=7,0, 1H), 1,64 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): *R*<sub>T</sub>=1,90, *m/z*=318,6 [M-H]<sup>+</sup>.

**Стадия В:** 3-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид

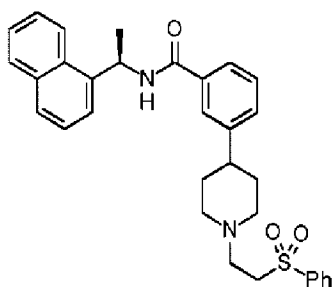
Применение Общей методики 1 с 3-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]бензойной кислотой (71 мг, 222 мкмоль) и 1-метилпиперазином (25 мг, 245 мкмоль) дает 3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (75 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,08 (д, *J*=7,5, 1H), 8,21 (д, *J*=8,5, 1H), 7,99-7,95 (м, 2H), 7,92 (м, 1H), 7,84 (д, *J*=8,5, 1H), 7,64 (д, *J*=7,0, 1H), 7,60-7,50 (м, 5H), 5,97 (квин, *J*=7,0, 1H), 3,63 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,63 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): *R*<sub>T</sub>=3,12, *m/z*=400,8 [M-H]<sup>+</sup>.

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 173), с применением требуемого коммерчески доступного амина на Стадии В.

| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 174    |  | <i>N</i> 1-[2-(Диметиламино)этил]- <i>N</i> 3-[(1 <i>R</i> )-1-(1-нафтил)этил]бензол-1,3-дикарбоксамид<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,17 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 8,56 (т, <i>J</i> =5,5, 1H), 8,40 (т, <i>J</i> =1,5, 1H), 8,29 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 8,09 (дт, <i>J</i> =8,0, 1,5, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,92 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,73 (д, <i>J</i> =7,0, 1H), 7,67-7,57 (м, 4H), 6,06 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 3,44 (кв, <i>J</i> =7,0, 2H), 2,47 (т, <i>J</i> =7,0, 2H), 2,24 (с, 6H), 1,71 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <i>R</i> <sub>T</sub> =3,22, <i>m/z</i> =388,8 [M-H] <sup>+</sup> . |

**Пример 175:** 3-[1-[2-(Бензолсульфонил)этил]-4-пиперидил]-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамид



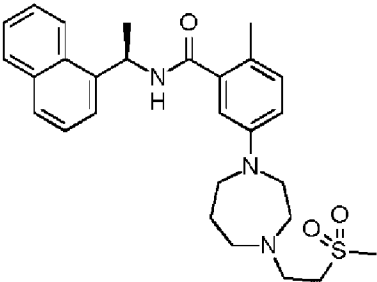
Гидрохлорид *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-(4-пиперидил)бензамида (Пример 6) (150 мг, 379 мкмоль) и фенилвинилсульфон (64 мг, 379 мкмоль) добавляют к ДМФ (5 мл). Туда добавляют триэтиламин (121 мкл, 874 мкмоль) и смесь перемешивают в течение 2 часов. Реакцию гасят водой (40 мл) и перемешивают в течение 10 мин, затем фильтруют и сушат с получением 3-[1-[2-(бензолсульфонил)этил]-4-пиперидил]-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамида (148 мг, 74%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 7H), 7,30-7,23 (м, 4H), 6,27 (шд,  $J=8,2$ , 1H), 6,18-6,11 (м, 1H), 3,35-3,29 (м, 2H), 2,85-2,76 (м, 4H), 2,42 (тт,  $J=3,7$ , 12,2, 1H), 2,03 (дт,  $J=2,1$ , 11,6, 2H), 1,79 (д,  $J=6,7$ , 3H), 1,74-1,66 (м, 2H), 1,54-1,44 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,07$ ,  $m/z=526,0$   $[\text{M-H}]^-$ .

#### Другие Примеры

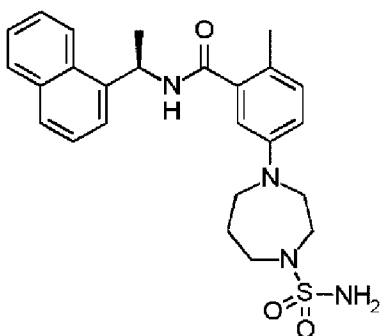
Следующие примеры получают по методике, аналогичной 3-[1-[2-(бензолсульфонил)этил]-4-пиперидил]-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]бензамиду (Пример 175), из указанного примера промежуточного соединения.

| Пример<br>(Промежуточное<br>соединение) | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 176<br>(Пример 6)                       |           | <b>3-[1-(2-Метилсульфонилэтил)-4-пиперидил]-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,18 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,56-7,46 (м, 4H), 7,34-7,27 (м, 2H), 6,30 (шд, $J=7,6$ , 1H), 6,14 (квин, $J=7,1$ , 1H), 3,30 (т, $J=7,2$ , 2H), 3,05 (с, 3H), 3,04-3,00 (м, 2H), 2,92-2,86 (м, 2H), 2,54 (тт, $J=3,7$ , 12,2, 1H), 2,20-2,11 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,79 (д, $J=7,1$ , 3H), 1,77-1,65 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,86$ , $m/z=465,6$ $[\text{M-H}]^+$ . |



|                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>177</b><br/>(Пример 128)</p> |  | <p><b>2-Метил-5-[4-(2-метилсульфонилэтил)-1,4-дiazепан-1-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (д, J=8,2, 1H), 7,88 (д, J=7,9, 1H), 7,82 (д, J=8,2, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,54-7,45 (м, 2H), 6,99 (шд, J=8,5, 1H), 6,61-6,56 (м, 2H), 6,12 (квин, J=7,0, 1H), 6,01 (шд, J=8,5, 1H), 3,51-3,36 (м, 4H), 3,17-2,55 (м, 11H), 2,27 (с, 3H), 2,00-1,84 (м, 2H), 1,80 (д, J=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,76, m/z=494,7 [M-H]<sup>+</sup>.</p> |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Пример 178:** 2-Метил-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-сульфамойл-1,4-дiazепан-1-ил)бензамид



**Стадия А:** Бензил N-[[4-[4-метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-1,4-дiazепан-1-ил]сульфонил]карбамат

5-(1,4-Дiazепан-1-ил)-2-метил-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]бензамид (84 мг, 216 мкмоль) (Пример 128) добавляют к ДХМ (10 мл) и туда добавляют триэтиламин (45 мкл, 325 мкмоль), бензил N-хлорсульфонилкарбамат (54 мг, 216 мкмоль) и смесь перемешивают в течение 20 мин. Реакцию гасят насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и водой (10 мл), экстрагируют ДХМ (40 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>), фильтруют и растворитель выпаривают с получением бензил N-[[4-[4-метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-1,4-дiazепан-1-ил]сульфонил]карбамата (120 мг, 92%) в виде желтой пены. Его используют сразу на Стадии В.

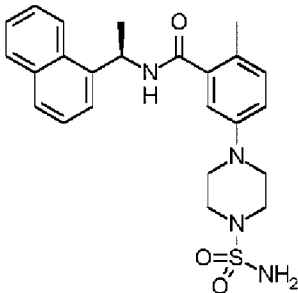
**Стадия В:** 2-Метил-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-сульфамойл-1,4-дiazепан-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 5 с бензил N-[[4-[4-метил-3-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]фенил]-1,4-дiazепан-1-ил]сульфонил]карбаматом (101 мг, 168 мкмоль) и палладием, 10% на активированном угольном порошке (1,8 мг, 16,8 мкмоль) дает 2-метил-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-сульфамойл-1,4-дiazепан-1-ил)бензамид (52 мг,

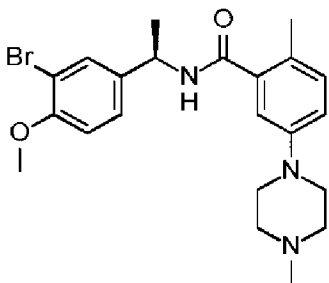
66%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,88 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,81 (д,  $J=7,9$ , 1H), 7,59-7,45 (м, 4H), 7,00 (д,  $J=7,9$ , 1H), 6,63-6,57 (м, 2H), 6,11 (квин,  $J=7,2$ , 1H), 6,05-5,96 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,60-3,41 (м, 6H), 3,28-3,18 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,80 (д,  $J=7,2$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,52$ ,  $m/z=465,8$   $[\text{M-H}]^-$ .

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-сульфамойл-1,4-дiazепан-1-ил)бензамиду (Пример 178), из указанного примера промежуточного соединения.

| Пример<br>(Промежуточное<br>соединение) | Структура                                                                          | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 179<br>(Пример 108)                     |  | <b>2-Метил-<i>N</i>-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]-5-(4-сульфамойлпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,82 (д, $J=7,9$ , 1H), 8,24 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,96 (д, $J=7,9$ , 1H), 7,84 (д, $J=8,3$ , 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,08 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,95 (дд, $J=2,6$ , 8,3, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,86 (с, 2H), 5,90 (квин, $J=7,2$ , 1H), 3,25-3,15 (м, 4H), 3,14-3,04 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,59 (д, $J=7,2$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,40$ , $m/z=451,8$ $[\text{M-H}]^+$ . |

**Пример 180:** *N*-[(1R)-1-(3-Бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** (NE)-*N*-[(3-Бром-4-метокси-фенил)метилен]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

(S)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (5,64 г, 46,5 ммоль) и 3-бром-4-метокси-бензальдегид (10,0 г, 46,5 ммоль) добавляют к ДХМ (100 мл) и перемешивают до растворения всех твердых веществ. Туда добавляют карбонат цезия (15,2 г, 46,5 ммоль) и

смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. ДХМ удаляют, затем смесь разбавляют водой (100 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×100 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют *в вакууме* с получением желтой жидкости. Туда добавляют 30% диэтиловый эфир в петролейном эфире и смесь перемешивают в течение 1 часа с получением твердого вещества, которое фильтруют с получением (NE)-*N*-[(3-бром-4-метокси-фенил)метил]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (11,4 г, 77%) в виде белого твердого вещества, которое используют сразу на Стадии В.

**Стадия В:** *N*-[(3-Бром-4-метокси-фенил)метил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (NE)-*N*-[(3-бром-4-метокси-фенил)метил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (11,4 г, 35,8 ммоль) растворяют в ТГФ (100 мл) и охлаждают до -30°C под азотом. После охлаждения, медленно добавляют раствор бромида метилмагния (3,0 М, 14,3 мл) с получением желтого раствора. Смесь перемешивают при -30°C в течение 1 часа, затем оставляют нагреваться до КТ в течение 90 мин. Смесь осторожно гасят 0,5 N HCl (100 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×100 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют *в вакууме* с получением желтой камеди. Очистка на диоксиде кремния с элюированием диэтиловым эфиром дает *N*-[(1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (5,8 г, 48%) в виде желтой камеди, которую используют сразу на Стадии С.

**Стадия С:** гидрохлорид (1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этанамин  
*N*-[(1R)-1-(3-Бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (5,8 г, 17,4 ммоль) добавляют к 1,4-диоксану (10 мл), туда добавляют 4,0 N HCl в 1,4-диоксане (17,4 ммоль, 20 мл) и смесь перемешивают в течение 1 часа с получением твердого вещества. Смесь разбавляют диэтиловым эфиром, перемешивают и твердое вещество фильтруют с получением гидрохлорида (1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этанамин (3,82 г, 96%) в виде белого твердого вещества, которое используют сразу на Стадии D.

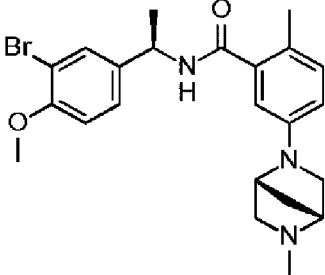
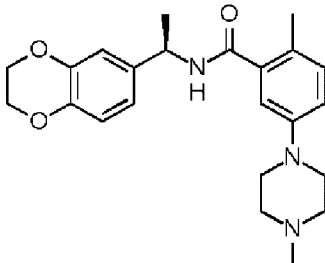
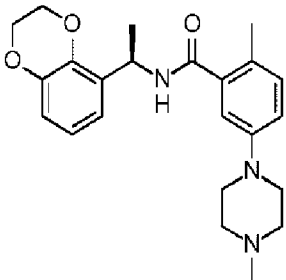
**Стадия D:** *N*-[(1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

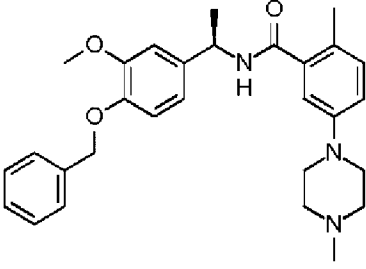
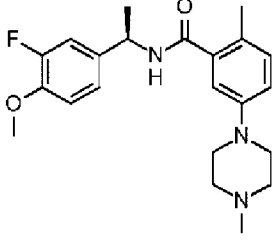
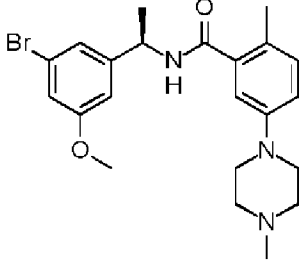
Применение Общей методики 1 с гидрохлоридом (1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этанамин (1,00 г, 4,35 ммоль) и гидрохлоридом 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (1,32 г, 5,65 ммоль) (Пример 21, Стадия В) с очисткой растиранием из диэтилового эфира дает *N*-[(1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (1,25 г, 65%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d) δ 7,55 (д, *J*=2,1, 1H), 7,30 (дд, *J*=2,1, 8,5, 1H), 7,08 (д, *J*=8,2, 1H), 6,98-6,80 (м, 3H), 5,87 (шд, *J*=7,9, 1H), 5,25 (квин, *J*=7,2, 1H), 3,89 (с, 3), 3,22-3,12 (м, 4H), 2,62-2,51 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 3H), 1,56 (д, *J*=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,63, *m/z*=446,8 [M-H]<sup>+</sup>.

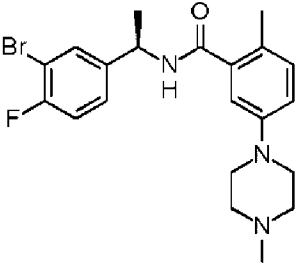
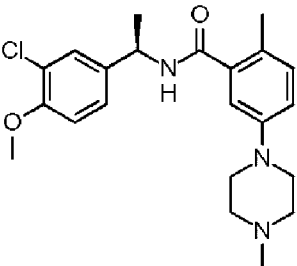
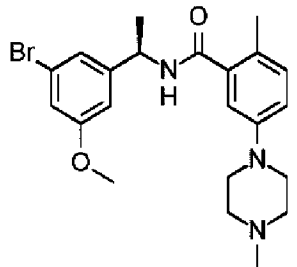
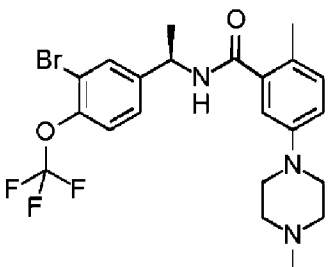
### Другие Примеры

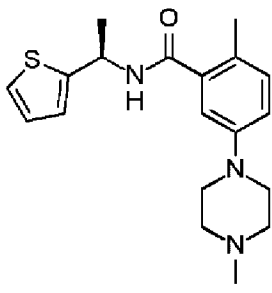
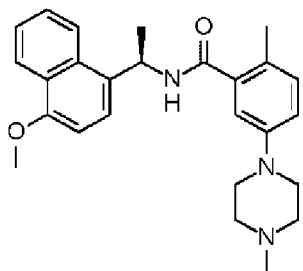
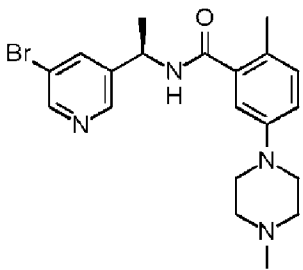
Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 180), с применением требуемого коммерчески доступного альдегида на Стадии А и требуемой карбоновой кислоты - получают по методике, аналогичной гидрохлориду 2-метил-5-(4-

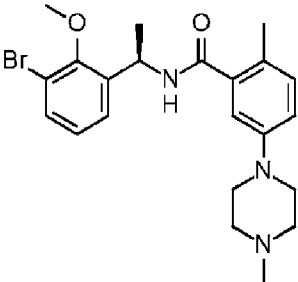
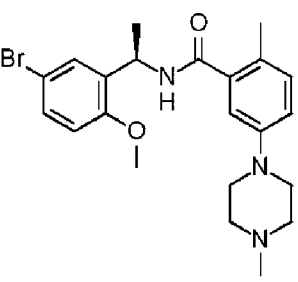
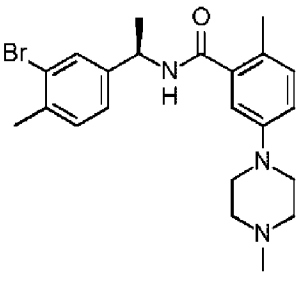
метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (Пример 21, Стадия В) - на Стадии D. Примеры, которые не дают твердый продукт после Стадии D, обрабатывают 2N HCl в диэтиловом эфире, затем концентрируют и растирают с подходящим растворителем с получением продукта в виде гидрохлорида.

| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 181    |    | <i>N</i> -[(1R)-1-(3-Бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,58 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> =2,0, 1H), 7,36 (дд, <i>J</i> =8,5, 2,5, 1H), 7,08 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 6,99 (д, <i>J</i> =8,0, 1H), 6,55 (дд, <i>J</i> =8,0, 2,5, 1H), 6,46 (д, <i>J</i> =2,5, 1H), 5,05 (квин, <i>J</i> =7,0, 1H), 4,26 (шс, 1H), 3,43 (шс, 1H), 3,32 (м, 3H), 3,14 (д, <i>J</i> =9,0, 1H), 2,78 (дд, <i>J</i> =9,0, 1,5, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,86 (шд, <i>J</i> =9,0, 1H), 1,75 (шд, <i>J</i> =9,0, 1H), 1,39 (д, <i>J</i> =7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R <sub>T</sub> =4,11, <i>m/z</i> =456,8/458,8 [M-H] <sup>-</sup> . |
| 182    |  | <i>N</i> -[(1R)-1-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,52 (д, <i>J</i> =8,2, 1H), 7,05 (д, <i>J</i> =8,5, 1H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,85-6,77 (м, 3H), 5,03-4,97 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 4H), 3,16-3,05 (м, 4H), 2,49-2,42 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,37 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R <sub>T</sub> =2,89, <i>m/z</i> =296,6 [M+H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 183    |  | <i>N</i> -[(1R)-1-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,08 (д, <i>J</i> =8,4, 1H), 6,94 (д, <i>J</i> =2,7, 1H), 6,90-6,79 (м, 5H), 6,56-6,43 (м, 1H), 5,50-5,38 (м, 1H), 4,35-4,21 (м, 4H), 3,23-3,09 (м, 4H), 2,63-2,54 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,54 (д, 3H). ЖХ-МС (Способ А):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

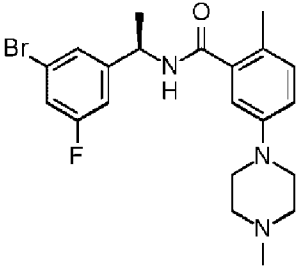
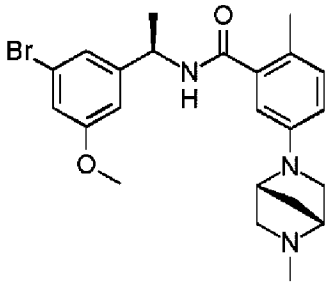
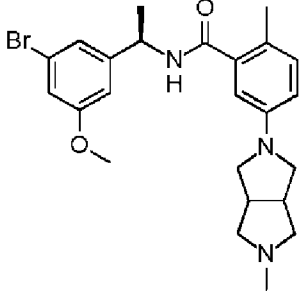
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | $R_T=2,99$ , $m/z$ не видно.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 184 |    | <p><b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(4-Бензилокси-3-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,46-7,40 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 6,91-6,81 (м, 4H), 5,89 (шд, <math>J=8,1</math>, 1H), 5,29-5,20 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,20-3,09 (м, 4H), 2,63-2,53 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,56 (д, <math>J=8,1</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <math>R_T=4,08</math>, <math>m/z=474,8</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p> |
| 185 |   | <p><b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(3-Фтор-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,27-7,11 (м, 3H), 6,92-6,69 (м, 3H), 5,89 (шд, <math>J=8,1</math>, 1H), 5,30-5,22 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,23-3,14 (м, 4H), 2,65-2,55 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,55 (д, <math>J=8,1</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <math>R_T=3,19</math>, <math>m/z=386,7</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>                                                                                                 |
| 186 |  | <p><b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-(3-Бром-5-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,12-7,06 (м, 2H), 6,96 (т, <math>J=1,8</math>, 1H), 6,92 (д, <math>J=2,6</math>, 1H), 6,90-6,87 (м, 1H), 6,86-6,83 (м, 1H), 5,96-5,88 (м, 1H), 5,27-5,19 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,21-3,14 (м, 4H), 2,63-2,57 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,55 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <math>R_T=3,58</math>, <math>m/z=446,6/448,6</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>                    |

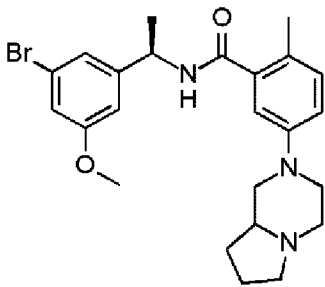
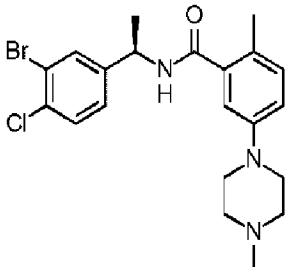
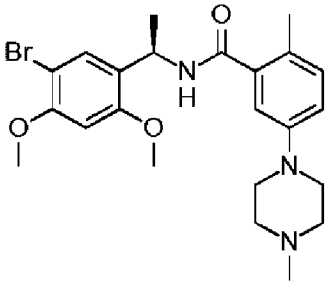
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 187 |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Бром-4-фтор-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,58-7,54 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 2H), 5,97-5,91 (м, 1H), 5,29-5,21 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 4H), 2,65-2,58 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,56 (д, <math>J=8,1</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <math>R_T=3,92</math>, <math>m/z=434,5/436,5</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>                                                                                         |
| 188 |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Хлор-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,38 (д, <math>J=2,1</math>, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,93-6,89 (м, 2H), 6,88-6,85 (м, 1H), 5,90-5,84 (м, 1H), 5,28-5,21 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,60-2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,55 (д, <math>J=6,9</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <math>R_T=3,83</math>, <math>m/z=402,6</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>                                            |
| 189 |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Бром-5-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,11-7,07 (м, 2H), 6,96 (т, <math>J=1,8</math>, 1H), 6,92 (д, <math>J=2,4</math>, 1H), 6,90-6,87 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,93 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 5,23 (квин, <math>J=7,2</math>, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,21-3,13 (м, 4H), 2,59-2,54 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,54 (д, <math>J=6,7</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,72</math> <math>m/z=446,8</math> <math>[\text{M}-\text{H}]^-</math>.</p> |
| 190 |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-Бром-4-(трифторметокси)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,65 (д, <math>J=1,8</math>, 1H), 7,36 (дд, <math>J=2,0</math>, 8,4, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,10 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 6,98-6,83 (м, 2H), 5,93 (шд, <math>J=7,3</math>, 1H), 5,28 (квин, <math>J=7,2</math>, 1H), 3,23-3,12 (м,</p>                                                                                                                                                                      |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 4H), 2,63-2,51 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 3H), 1,61-1,54 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=4,14$ $m/z=500,8$ $[M-H]^+$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 191 |    | <b>гидрохлорид 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(2-тиенил)этил]бензамида</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,92 (шс, 1H), 8,60 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,49 (дд, $J=5,0$ , 3,0, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,15 (д, $J=5,0$ , 1H), 7,12 (д, $J=8,0$ , 1H), 6,98 (дд, $J=8,0$ , 3,0, 1H), 6,92 (д, $J=3,0$ , 1H), 5,22 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,78 (шд, $J=12,0$ , 2H), 3,48 (шд, $J=11,5$ , 2H), 3,15-3,05 (м, 4H), 2,80 (д, $J=5,0$ , 3H), 2,22 (с, 3H), 1,46 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,18$ , $m/z=342,7$ $[M-H]^+$ . |
| 192 |   | <b>N-[(1R)-1-(4-Метокси-1-нафтил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,69 (д, $J=8,0$ , 1H), 8,22 (д, $J=8,5$ , 1H), 8,18 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,60 (м, 1H), 7,54-7,51 (м, 2H), 7,04 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,98 (д, $J=8,0$ , 1H), 6,89 (дд, $J=8,0$ , 3,0, 1H), 6,83 (д, $J=3,0$ , 1H), 5,81 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,97 (с, 3H), 3,08 (м, 4H), 2,46 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,57 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,78$ , $m/z=416,9$ $[M-H]^+$ .                      |
| 193 |  | <b>N-[(1R)-1-(5-Бром-3-пиридил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,79 (д, $J=7,5$ , 1H), 8,68-8,66 (м, 2H), 8,12 (т, $J=2,0$ , 1H), 7,17 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,03 (дд, $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,96 (д, $J=2,5$ , 1H), 5,20 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,04 (м, 4H), 2,57 (шс, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,53 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,27$ , $m/z=415,8/417,8$ $[M-H]^+$ .                                                                                                           |

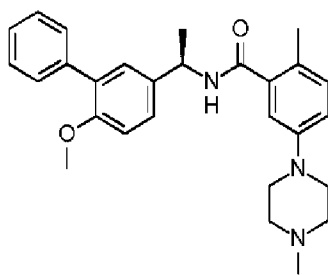
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 194 |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Бром-2-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,75 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,52 (дд, <i>J</i>=8,0, 1,5, 1H), 7,47 (дд, <i>J</i>=8,0, 1,5, 1H), 7,13-7,08 (м, 2H), 6,94 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,87 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,41 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,19 (шс, 4H), 2,75 (шс, 4H), 2,44 (шс, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,37 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,73, <i>m/z</i>=444,8/446,8 [M-H]<sup>-</sup>.</p>                             |
| 195 |   | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(5-Бром-2-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,61 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,50 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 7,39 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 7,09 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,98 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,93 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,86 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,34 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,12 (м, 4H), 2,48 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,33 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,94, <i>m/z</i>=444,8/446,8 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| 196 |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Бром-4-метил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,64 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,61 (шс, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,92 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,85 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,06 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,14 (м, 4H), 2,58 (м, 4H), 2,32 (шс, 6H), 2,16 (с, 3H), 1,40 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,07, <i>m/z</i>=428,8/430,8 [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                                                        |



|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 197 |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Бром-5-фтор-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,69 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,47 (шс, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,27 (шд, <math>J=10,0</math>, 1H), 7,07 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,92 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,86 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,09 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,12 (м, 4H), 2,48 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,42 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,80</math>, <math>m/z=432,6/434,6</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p>                                                                                                                                                                                      |
| 198 |   | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Бром-5-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,62 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,17 (шс, 1H), 7,02-6,98 (м, 3H), 6,55 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,48 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,05 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,25 (шс, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,40 (шс, 1H), 3,30 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,0, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,76 (дд, <math>J=9,0</math>, 2,0, 1H), 2,46 (д, <math>J=9,5</math>, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,85 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,74 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,40 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=4,13</math>, <math>m/z=456,7/458,7</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p> |
| 199 |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Бром-5-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(2-метил-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,62 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,98 (шс, 1H), 6,62 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,57 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,05 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,05 (м, 2H), 2,87 (м, 2H), 2,55 (м, 2H), 2,38 (дд, <math>J=9,0</math>, 2,5, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,40 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=4,42</math>, <math>m/z=470,8/472,8</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p>                                                                                                                                   |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 200 |    | <p><b>5-(3,4,6,7,8,8a-Гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-[(1R)-1-(3-бром-5-метокси-фенил)этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,65 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,17 (шс, 1H), 7,07 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,02 (шс, 1H), 6,98 (шс, 1H), 6,94 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,86 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,05 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,74 (шд, <math>J=10,5</math>, 1H), 3,60 (шд, <math>J=10,5</math>, 1H), 3,08 (м, 2H), 2,74 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,14 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,41 (д, <math>J=7,0</math>, 3H), 1,40 (м, 1H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,93</math>, <math>m/z=470,8/472,8</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p> |
| 201 |   | <p><b>N-[(1R)-1-(3-Бром-4-хлор-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,63 (с, 1H), 7,43 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 7,32-7,21 (м, 1H), 7,09 (шд, <math>J=8,2</math>, 1H), 6,98-6,82 (м, 2H), 5,94 (шд, <math>J=7,3</math>, 1H), 5,24 (квин, <math>J=7,1</math>, 1H), 3,24-3,11 (м, 4H), 2,63-2,55 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,33-2,28 (м, 3H), 1,55-1,55 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,86</math>, <math>m/z=450,7</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                                 |
| 202 |  | <p><b>N-[(1R)-1-(5-Бром-2,4-диметокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,43-7,39 (м, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,92 (д, <math>J=2,6</math>, 1H), 6,89-6,84 (м, 1H), 6,50-6,46 (м, 1H), 6,41-6,35 (м, 1H), 5,41-5,33 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,22-3,14 (м, 4H), 2,64-2,55 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,51 (д, <math>J=6,9</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <math>R_T=3,97</math>, <math>m/z=478,6</math> <math>[\text{M+H}]^+</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                                 |

**Пример 203:** N-[(1R)-1-(4-Метокси-3-фенил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

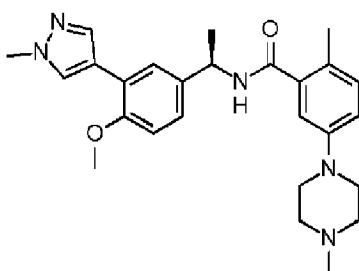
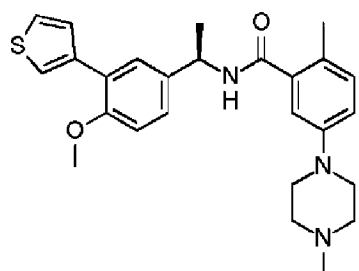
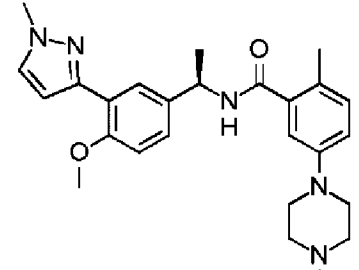


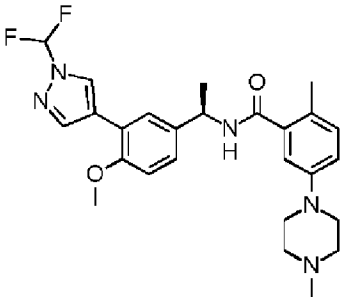
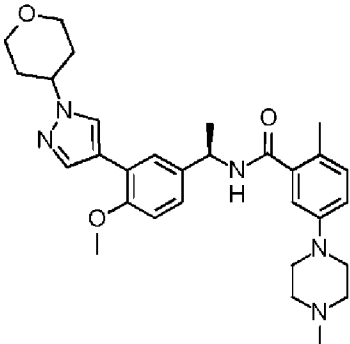
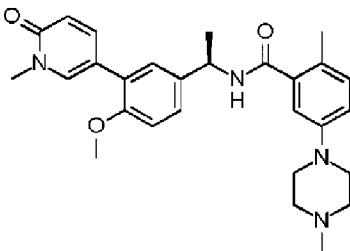
Применение Общей методики 2 с 4,4,5,5-тетраметил-2-фенил-1,3,2-диоксабороланом (75 мг, 369 мкмоль) и *N*-[(1*R*)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (Пример 180) (150 мг, 336 мкмоль) при 50°C в течение 30 мин с очисткой КФХ (элюируя 0-50% MeOH в этилацетате) дает *N*-[(1*R*)-1-(4-метокси-3-фенил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (120 мг, 81%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56-7,46 (м, 2H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 3H), 7,07 (д, *J*=8,5, 1H), 6,97 (д, *J*=8,2, 1H), 6,92 (д, *J*=2,7, 1H), 6,90-6,83 (м, 1H), 5,91 (шд, *J*=7,9, 1H), 5,32 (квин, *J*=7,2, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,18-3,12 (м, 4H), 2,59-2,52 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,60 (д, *J*=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): *R*<sub>T</sub>=3,88, *m/z*=442,9 [M-H]<sup>+</sup>.

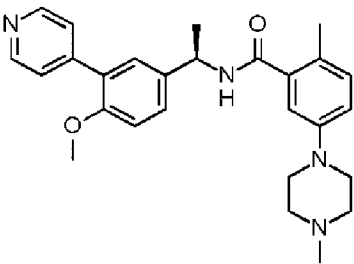
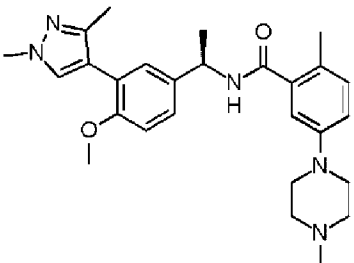
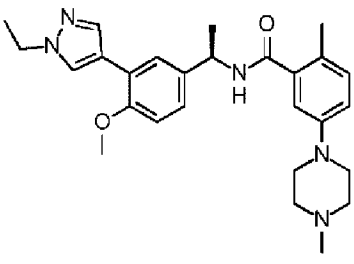
#### Другие Примеры

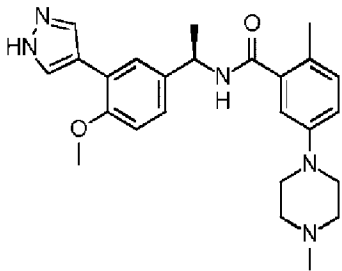
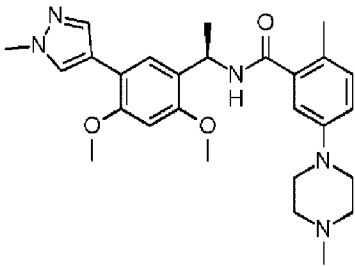
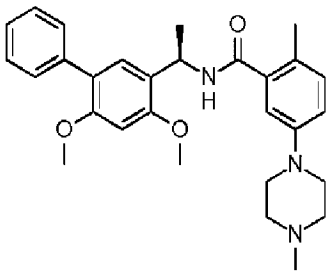
Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(4-метокси-3-фенил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 203), с применением требуемой коммерчески доступной бороновой кислоты или эфира и указанного примера промежуточного ароматического бромида.

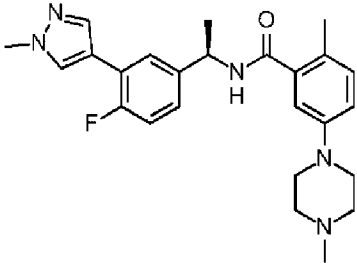
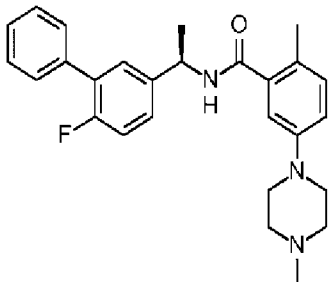
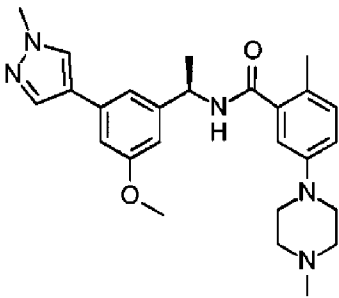
| Пример<br>(Промежуточное<br>соединение) | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 204<br>(Пример 180)                     |           | <p><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-[3-(1-Гидрокси-1-метил-этил)фенил]-4-метоксифенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72-7,56 (м, 1H), 7,47 (тд, <i>J</i>=1,7, 7,2, 1H), 7,42-7,31 (м, 3H), 7,08 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,81 (д, <i>J</i>=2,7, 1H), 6,75-6,70 (м, 1H), 5,93 (шд, <i>J</i>=8,2, 2H), 5,36-5,29 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,17-3,07 (м, 4H), 2,58-2,50 (м, 4H), 2,33 (д, <i>J</i>=4,3, 6H), 1,65-1,58 (м, 9H) (ОН отсутствует). ЖХ-МС (Способ В): <i>R</i><sub>T</sub>=3,55, <i>m/z</i>=501,0 [M-H]<sup>+</sup>.</p> |

|                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>205</b><br/>(Пример 180)</p> |    | <p><b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[4-Метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,51 (д, <i>J</i>=2,1, 1H), 7,22 (дд, <i>J</i>=2,4, 8,5, 1H), 7,08 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 6,90-6,84 (м, 2H), 6,82-6,78 (м, 1H), 5,91 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 5,34-5,27 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,60-2,51 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,61 (шд, <i>J</i>=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,26, <i>m/z</i>=446,9 [М-Н]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                       |
| <p><b>206</b><br/>(Пример 180)</p> |   | <p><b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[4-Метокси-3-(3-тиенил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61-7,57 (м, 1H), 7,49 (д, <i>J</i>=2,4, 1H), 7,42 (дд, <i>J</i>=1,2, 5,2, 1H), 7,34 (дд, <i>J</i>=3,1, 5,2, 1H), 7,29 (дд, <i>J</i>=2,4, 8,5, 1H), 7,08 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,96 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,92 (д, <i>J</i>=2,4, 1H), 6,87 (дд, <i>J</i>=2,7, 8,5, 1H), 5,91 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 5,31 (квин, <i>J</i>=7,2, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,59-2,52 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,33-2,31 (м, 3H), 1,60 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,85, <i>m/z</i>=448,9 [М-Н]<sup>+</sup>.</p> |
| <p><b>207</b><br/>(Пример 180)</p> |  | <p><b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[4-Метокси-3-(1-метилпиразол-3-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,68 (шд, <i>J</i>=4,3, 1H), 7,91 (д, <i>J</i>=2,4, 1H), 7,70 (шс, 1H), 7,30 (шд, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,12 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 6,98 (дд, <i>J</i>=2,4, 8,2, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 6,69 (д, <i>J</i>=1,8, 1H), 5,18-4,97 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,47 (шд, <i>J</i>=11,9, 2H), 3,23-2,97 (м, 4H), 2,80 (шд, <i>J</i>=1,5, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,44 (д,</p>                                                                                                   |

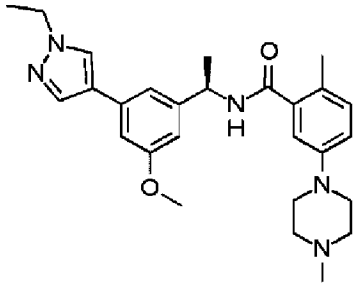
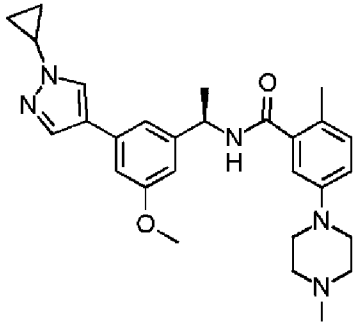
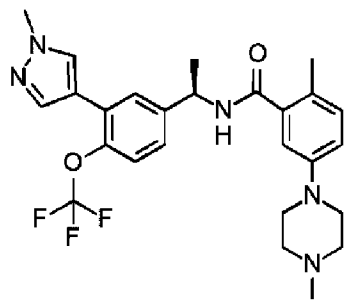
|                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                                                                     | $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,43$ , $m/z=447,0$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>208</b><br/>(Пример 180)</p> |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-[1-(Дифторметил)пиразол-4-ил]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,61 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 8,59-8,56 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,87 (т, <math>J=60</math>; 1H), 7,75 (с, 1H), 7,31 (д, <math>J=8,9</math>, 1H), 7,17-7,04 (м, 2H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,14 (квин, <math>J=7,3</math>, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,47 (шд, <math>J=11,9</math>, 2H), 3,27-2,96 (м, 4H), 2,81 (д, <math>J=4,6</math>, 3H), 2,25-2,10 (м, 3H), 1,53-1,36 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,66</math>, <math>m/z=483,0</math> [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                                |
| <p><b>209</b><br/>(Пример 180)</p> |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-3-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 7,90 (с, 2H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,22 (дд, <math>J=2,3</math>, 8,4, 1H), 7,08 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,87 (дд, <math>J=2,6</math>, 8,4, 1H), 5,91 (шд, <math>J=8,2</math>, 1H), 5,35-5,25 (м, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 4,13 (тд, <math>J=3,2</math>, 11,6, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,64-3,50 (м, 2H), 3,15 (шд, <math>J=4,9</math>, 4H), 2,59-2,49 (м, 4H), 2,70 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,19-2,07 (м, 4H), 1,66-1,52 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,47</math>, <math>m/z=517,1</math> [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| <p><b>210</b><br/>(Пример 180)</p> |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(1-метил-6-оксо-3-пиридил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,57 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,83 (д, <math>J=3,0</math>, 1H), 7,60 (дд, <math>J=9,5</math>, 2,5, 1H), 7,33-7,31 (м, 2H), 7,06 (д, <math>J=9,0</math>, 2H), 6,90 (д, <math>J=8,0</math>, 3,0, 1H), 6,83 (д, <math>J=3,0</math>, 1H), 6,43 (д,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

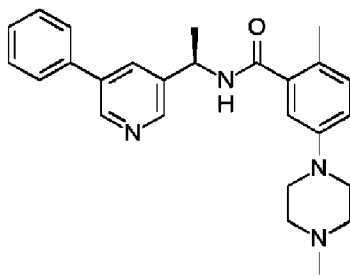
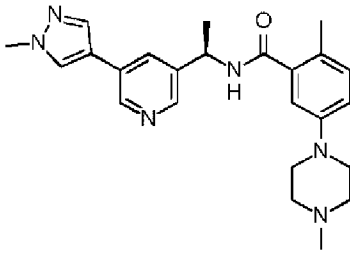
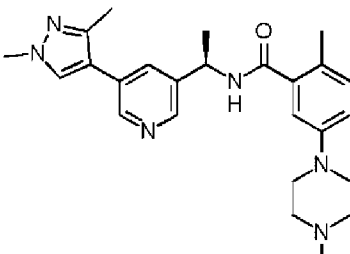
|                            |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            |                                                                                     | $J=9,5, 1\text{H}), 5,10$ (квин, $J=7,0, 1\text{H}), 3,78$ (с, $3\text{H}), 3,49$ (с, $3\text{H}), 3,09$ (м, $4\text{H}), 2,43$ (м, $4\text{H}), 2,22$ (с, $3\text{H}), 2,17$ (с, $3\text{H}), 1,43$ (д, $J=7,0, 3\text{H})$ . ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,17, m/z=475,9$ $[M+H]^+$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>211</b><br>(Пример 180) |    | <b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[4-Метокси-3-(4-пиридил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,62-8,59 (м, $3\text{H}), 7,51$ (м, $2\text{H}), 7,44$ - $7,42$ (м, $2\text{H}), 7,14$ (д, $J=9,0, 1\text{H}), 7,05$ (д, $J=8,5, 1\text{H}), 6,90$ (дд, $J=8,0, 2,5, 1\text{H}), 6,82$ (д, $J=2,5, 1\text{H}), 5,13$ (квин, $J=7,0, 1\text{H}), 3,79$ (с, $3\text{H}), 3,09$ - $3,07$ (м, $4\text{H}), 2,44$ - $2,42$ (м, $4\text{H}), 2,22$ (с, $3\text{H}), 2,17$ (с, $3\text{H}), 1,44$ (д, $J=7,0, 3\text{H})$ . ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,55, m/z=443,9$ $[M-H]^+$ .                                                                                         |
| <b>212</b><br>(Пример 180) |  | <b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,58 (д, $J=8,5, 1\text{H}), 7,67$ (с, $1\text{H}), 7,27$ (д, $J=2,0, 1\text{H}), 7,24$ (дд, $J=8,5, 2,0, 1\text{H}), 7,05$ (д, $J=7,0, 1\text{H}), 7,00$ (д, $J=8,5, 1\text{H}), 6,89$ (дд, $J=8,5, 2,5, 1\text{H}), 6,82$ (д, $J=2,5, 1\text{H}), 5,09$ (квин, $J=7,0, 1\text{H}), 3,78$ (с, $3\text{H}), 3,76$ (с, $3\text{H}), 3,08$ (м, $4\text{H}), 2,45$ - $2,43$ (м, $4\text{H}), 2,22$ (с, $3\text{H}), 2,17$ (с, $3\text{H}), 2,15$ (с, $3\text{H}), 1,42$ (д, $J=7,0, 3\text{H})$ . ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,40, m/z=462,0$ $[M-H]^+$ . |
| <b>213</b><br>(Пример 180) |  | <b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-(1-Этилпиразол-4-ил)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,57 (д, $J=8,5, 1\text{H}), 8,11$ (с, $1\text{H}), 7,86$ (с, $1\text{H}), 7,64$ (д, $J=2,0, 1\text{H}), 7,20$ (дд, $J=8,5, 2,0, 1\text{H}), 7,06$ (д, $J=8,5, 1\text{H}), 7,01$ (д, $J=8,5, 1\text{H}), 6,90$ (дд, $J=8,5, 2,5, 1\text{H}), 6,83$ (д, $J=2,5, 1\text{H}), 5,10$ (квин, $J=7,0,$                                                                                                                                                                                                                                                        |

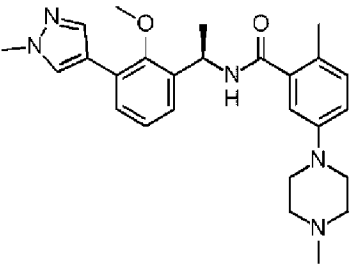
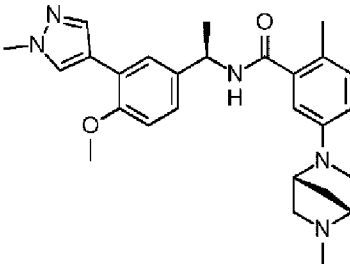
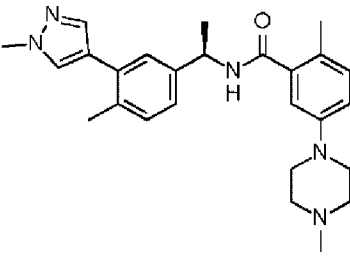
|                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                                                                     | 1H), 4,17 (кв, $J=7,5$ , 2H), 3,86 (с, 3H), 3,11-3,09 (м, 4H), 2,45-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,43 (д, $J=7,0$ , 3H), 1,40 (т, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,49$ , $m/z=461,0$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 214<br>(Пример 180) |    | <b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,58 (д, $J=8,5$ , 1H), 8,01 (шс, 2H), 7,66 (д, $J=2,0$ , 1H), 7,20 (дд, $J=8,5$ , 2,5, 1H), 7,07 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,01 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,92 (дд, $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,85 (д, $J=2,5$ , 1H), 5,11 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,85 (с, 3H), 3,17-3,15 (м, 4H), 2,63-2,61 (м, 4H), 2,34 (шс, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,44 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,16$ , $m/z=432,9$ [M-H] <sup>-</sup> . |
| 215<br>(Пример 202) |  | <b><i>N</i>-[(1R)-1-[2,4-Диметокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7,82-7,79 (м, 1H), 7,75-7,72 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,64-6,58 (м, 1H), 6,55-6,52 (м, 1H), 5,45-5,37 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,20-3,13 (м, 4H), 2,59-2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,55 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=3,56$ , $m/z=478,8$ [M+H] <sup>+</sup> .                                |
| 216<br>(Пример 202) |  | <b><i>N</i>-[(1R)-1-(2,4-Диметокси-5-фенил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 7,48 (с, 2H), 7,38 (с, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,26-7,25 (м, 1H), 7,24-7,22 (м, 1H), 7,08 (д, $J=8,4$ , 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,59-6,52 (м, 2H), 5,48-5,40 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,20-                                                                                                                                                                                                   |

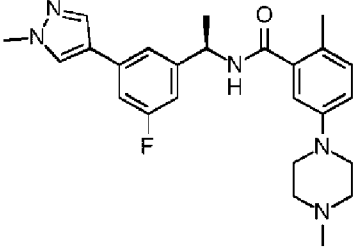
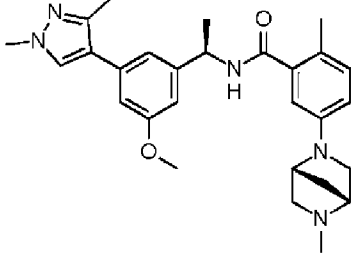
|                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                                                                     | 3,12 (м, 4H), 2,59-2,52 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,55 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=4,27$ , $m/z=474,8$ $[M+H]^+$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 217<br>(Пример 187) |    | <b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-Фтор-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,86-7,83 (м, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 7,54 (дд, $J=2,1$ , 7,2, 1H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,92 (д, $J=2,6$ , 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 5,35-5,27 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,19-3,13 (м, 4H), 2,60-2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,55 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=3,46$ , $m/z=436,7$ $[M+H]^+$ . |
| 218<br>(Пример 187) |  | <b><i>N</i>-[(1R)-1-(4-Фтор-3-фенил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,56-7,51 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 3H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 7,08 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,92 (д, $J=2,6$ , 1H), 6,88 (дд, $J=2,6$ , 8,4, 1H), 5,98-5,90 (м, 1H), 5,39-5,31 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,60-2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,55 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А): $R_T=4,77$ , $m/z=432,7$ $[M+H]^+$ .      |
| 219<br>(Пример 186) |  | <b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-Метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,73 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,10-7,05 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 2H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,00 (шд, $J=7,9$ , 1H), 5,30 (квин, $J=7,2$ , 1H), 3,94 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,21-3,11 (м, 4H), 2,59-2,53 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,60 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,24$ $m/z=446,9$ $[M-$                            |

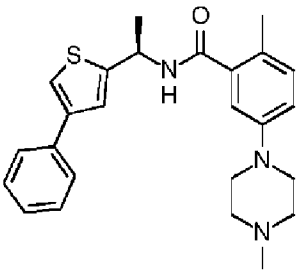
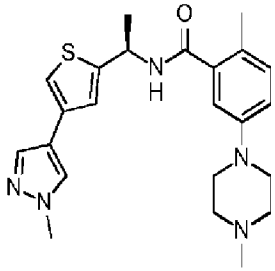
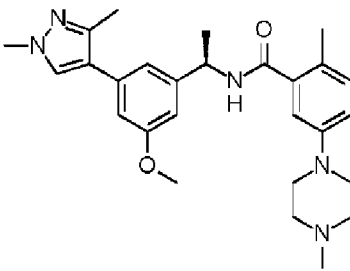


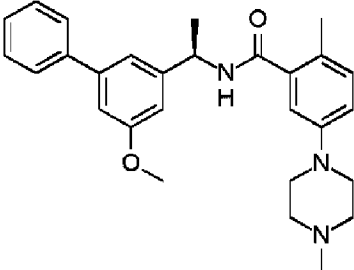
|                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                                                                     | $[H]^+$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>220</b><br/>(Пример 186)</p> |    | <p><b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-(1-Этилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,78-7,73 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 2H), 6,87 (дд, <math>J=2,7, 8,5</math>, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,95 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 5,30 (квин, <math>J=7,1</math>, 1H), 4,21 (кв, <math>J=7,3</math>, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,21-3,12 (м, 4H), 2,62-2,50 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,60 (шд, <math>J=6,7</math>, 3H), 1,53 (т, <math>J=7,3</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,42</math>, <math>m/z=461,0</math> <math>[M-H]^+</math>.</p> |
| <p><b>221</b><br/>(Пример 186)</p> |   | <p><b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-(1-Циклопропилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,72 (с, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,13-7,02 (м, 2H), 6,94-6,85 (м, 3H), 6,78 (с, 1H), 5,96 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 5,30 (квин, <math>J=7,2</math>, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,63 (тт, <math>J=3,8, 7,3</math>, 1H), 3,23-3,12 (м, 4H), 2,66-2,53 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,60 (д, <math>J=6,7</math>, 3H), 1,30-1,10 (м, 2H), 1,10-1,00 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,55</math>; <math>m/z=474,8</math> <math>[M-H]^+</math>.</p>                          |
| <p><b>222</b><br/>(Пример 190)</p> |  | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-(1-метилпиразол-4-ил)-4-(трифторметокси)фенил]этил]бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,81 (с, 1H), 7,77-7,68 (м, 1H), 7,56 (д, <math>J=2,1</math>, 1H), 7,32-7,21 (м, 2H), 7,09 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 6,92 (д, <math>J=2,7</math>, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,97 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 5,38-5,29 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,22-3,10 (м, 4H), 2,62-2,51 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,61 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,91</math>, <math>m/z=501,0</math> <math>[M-H]^+</math>.</p>                                |

|                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>223</b><br/>(Пример 193)</p> |    | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(5-фенил-3-пиридил)этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,79 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 8,76 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,62 (д, <i>J</i>=1,5, 1H), 8,10 (шс, 1H), 7,73 (д, <i>J</i>=7,5, 2H), 7,53 (т, <i>J</i>=7,5, 2H), 7,45 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,08 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,93 (дд, <i>J</i>=8,0, 2,5, 1H), 6,88 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,24 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,14 (м, 4H), 2,56-2,54 (м, 4H), 2,30 (шс, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,52 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,46, <i>m/z</i>=413,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| <p><b>224</b><br/>(Пример 193)</p> |   | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[5-(1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,71-8,69 (м, 2H), 8,43 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,96 (т, <i>J</i>=2,0, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,87 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,16 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,12-3,10 (м, 4H), 2,46-2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,49 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,06, <i>m/z</i>=417,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                               |
| <p><b>225</b><br/>(Пример 193)</p> |  | <p><b>N-[(1R)-1-[5-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-3-пиридил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,74 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,54 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 8,46 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (т, <i>J</i>=2,0, 1H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,92 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,86 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,18 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,12-3,10 (м, 4H), 2,50-2,48 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (шс, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,49 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=2,95, <i>m/z</i>=431,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p>     |

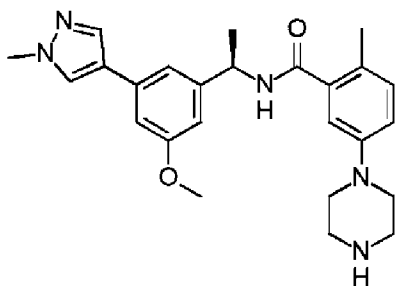
|                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>226</b><br/>(Пример 194)</p> |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[2-Метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,68 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,45 (дд, <i>J</i>=7,5, 1,5, 1H), 7,33 (дд, <i>J</i>=7,5, 1,5, 1H), 7,14 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,0, 2,5, 1H), 6,85 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,50 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,12-3,10 (м, 4H), 2,48-2,46 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,39 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,39, <i>m/z</i>=446,9 [M-H]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>227</b><br/>(Пример 181)</p> |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,54 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,64 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 7,20 (дд, <i>J</i>=8,0, 2,0, 1H), 7,01 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,99 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,54 (дд, <i>J</i>=8,0, 2,5, 1H), 6,47 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,10 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 4,23 (шс, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,38 (шс, 1H), 3,28 (дд, <i>J</i>=9,0, 2,0, 1H), 3,14 (д, <i>J</i>=9,0, 1H), 2,73 (дд, <i>J</i>=9,5, 1,5, 1H), 2,44 (д, <i>J</i>=9,5, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,84 (шд, <i>J</i>=9,0, 1H), 1,73 (шд, <i>J</i>=9,0, 1H), 1,42 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,82, <i>m/z</i>=458,9 [M-H]<sup>+</sup>.</p> |
| <p><b>228</b><br/>(Пример 196)</p> |  | <p><b>2-Метил-<i>N</i>-[(1R)-1-[4-метил-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,60 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,40 (д, <i>J</i>=1,5, 1H), 7,20 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,16 (дд, <i>J</i>=8,0, 1,5, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,90 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                                                                     | 1H), 6,83 (д, $J=2,5$ , 1H), 5,09 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,89 (с, 3H), 3,09 (м, 4H), 2,45-2,43 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,42 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,31$ , $m/z=430,9$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 229<br>(Пример 197) |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-Фтор-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,65 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29 (шд, <math>J=10,0</math>, 1H), 7,07 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,03 (шд, <math>J=10,0</math>, 1H), 6,92 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,87 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,12 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,12-3,10 (м, 4H), 2,46-2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,45 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,25</math>, <math>m/z=434,8</math> [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                                                                                                                                                                    |
| 230<br>(Пример 198) |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,61 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,04 (шс, 1H), 6,99 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,85 (шс, 1H), 6,81 (шс, 1H), 6,55 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,48 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,10 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,22 (шс, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,39 (шс, 1H), 3,28 (дд, <math>J=9,0</math>, 1,5, 1H), 3,14 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,45 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,84 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,73 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,43 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,74</math>, <math>m/z=472,9</math> [M-H]<sup>-</sup>.</p> |

|                             |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>231</p>                  |    | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(4-фенил-2-тиенил)этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,77 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,70 (д, <i>J</i>=1,5, 1H), 7,68-7,67 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 3H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,0, 3,0, 1H), 6,88 (д, <i>J</i>=3,0, 1H), 5,39 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,11-3,09 (м, 4H), 2,45-2,43 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,58 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,00, <i>m/z</i>=418,8 [M-H]<sup>+</sup>.</p> |
| <p>232</p>                  |   | <p><b>2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-[4-(1-метилпиразол-4-ил)-2-тиенил]этил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,74 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,87 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,36 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,11 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,56 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,27, <i>m/z</i>=422,8 [M-H]<sup>+</sup>.</p>          |
| <p>233<br/>(Пример 186)</p> |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (с, 1H), 7,08 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,93 (д, <i>J</i>=2,7, 1H), 6,89-6,86 (м, 1H), 6,86-6,79 (м, 2H), 5,94 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 5,31 (квин, <i>J</i>=7,2, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,61-2,50 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,65-1,54 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,35, <i>m/z</i>=460,9 [M-H]<sup>+</sup>.</p>  |

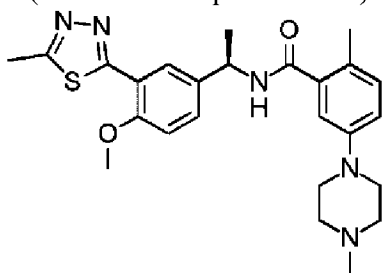
|                                    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>234</b><br/>(Пример 186)</p> |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-(3-Метокси-5-фенил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,60-7,54 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,19-7,17 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,95-6,90 (м, 2H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,01-5,94 (м, 1H), 5,40-5,31 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,19-3,11 (м, 4H), 2,58-2,52 (м, 4H), 2,36-2,32 (м, 6H), 1,62 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=4,15, <i>m/z</i>=444,8 [M+H]<sup>+</sup>.</p> |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Пример 235:** *N*-[(1R)-1-[3-Метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-пиперазин-1-ил-бензамид



Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 4-[3-[[*(1R)*-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперазин-1-карбоксилатом (220 мг, 412 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-(4-метокси-3-фенил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 203) - дает *N*-[(1R)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-пиперазин-1-ил-бензамид (152 мг, 81%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (д, *J*=8,0, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,19 (шс, 1H), 7,06 (д, *J*=8,5, 1H), 6,99-6,97 (м, 1H), 6,89 (дд, *J*=8,5, 2,5, 1H), 6,84 (д, *J*=2,5, 1H), 6,83-6,81 (м, 1H), 5,09 (квин, *J*=7,0, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,02-3,00 (м, 4H), 2,84-2,82 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 1,43 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,33, *m/z*=432,8 [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 236:** *N*-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** *N*-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

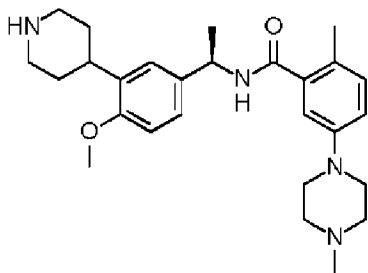
ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

*N*-[(1*R*)-1-(3-Бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (1,00 г, 2,24 ммоль) (Пример 180), бис(пинаколато)дибор (853 мг, 3,36 ммоль) ацетат калия (659 мг, 6,72 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (163 мг, 224 мкмоль) добавляют к 1,4-диоксану (40 мл) и нагревают при 100°C под азотом в течение 2 часов. Реакцию концентрируют, разбавляют диэтиловым эфиром (100 мл) и фильтруют с получением темной камеди. Очистка КФХ (элюируя этилацетатом и затем 20-30% MeOH в этилацетате) дает *N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (730 мг, 33%) в виде желтой пены. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,75$ ,  $m/z=494,9$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия В:** *N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 2 с 2-бром-5-метил-1,3,4-тиадиазолом (108 мг, 0,61 ммоль) и *N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (200 мг, 0,40 ммоль) при 80°C в течение 4 часов дает *N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (25 мг, 13%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,47 (д,  $J=2,4$ , 1H), 7,59-7,43 (м, 1H), 7,07 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,04-7,00 (м, 1H), 6,94 (д,  $J=2,4$ , 1H), 6,92-6,81 (м, 1H), 6,04 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 5,33 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 4,00 (с, 3H), 3,22-3,14 (м, 4H), 2,81 (с, 3H), 2,62-2,55 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,32-2,31 (м, 3H), 1,63 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,40$ ,  $m/z=464,9$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 237:** *N*-[(1*R*)-1-[4-Метокси-3-(4-пиперидил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** *трет*-Бутил 4-[2-метокси-5-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиперидин-1-карбоксилат

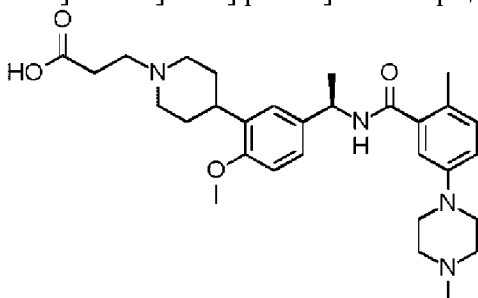
Применение Общей методики 5 с *трет*-бутил 4-[2-метокси-5-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилатом (235 мг, 0,43 ммоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(4-Метокси-3-фенил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 203) - и гидроксидом палладия, 20% на угле (18 мг, 128 мкмоль) дает *трет*-бутил 4-[2-метокси-5-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиперидин-1-карбоксилат (234 мг, 99%) в виде белой пены. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,13$ ,  $m/z=550,1$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия В:** *N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(4-пиперидил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-

метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]пиперидин-1-карбоксилатом (230 мг, 0,41 ммоль) дает *N*-[(1R)-1-[4-метокси-3-(4-пиперидил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (161 мг, 77%) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24-7,15 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 6,89-6,80 (м, 2H), 5,85 (шс, 1H), 5,33-5,21 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,20-3,12 (м, 6H), 3,19-3,05 (м, 1H), 2,77 (дт,  $J=2,3$ , 12,1, 2H), 2,59-2,52 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,64-1,50 (м, 5H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,65$ ,  $m/z=450,0$   $[\text{M-H}]^-$ .

**Пример 238:** 3-[4-[2-Метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-1-пиперидил]пропановая кислота



**Стадия А:** Метил 3-[4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-1-пиперидил]пропаноат

*N*-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(4-пиперидил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (82 мг, 0,18 ммоль) (Пример 237) растворяют в MeOH (10 мл). Туда добавляют бензилакрилат (44 мг, 0,27 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 дней. Смесь выпаривают и очищают КФХ (элюируя этилацетатом, затем 20% этилацетатом в MeOH, затем 20% 7,0 N  $\text{NH}_3$  в MeOH в этилацетате) с получением метил 3-[4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-1-пиперидил]пропаноата (86 мг, 88%) в виде прозрачной камеди. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,57$ ,  $m/z=536,1$   $[\text{M-H}]^+$ .

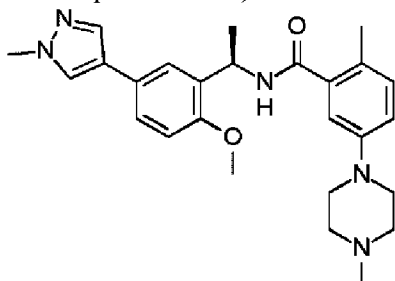
**Стадия В:** 3-[4-[2-Метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-1-пиперидил]пропановая кислота

Метил 3-[4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-1-пиперидил]пропаноат (73 мг, 0,13 ммоль) добавляют к MeOH (5 мл) и воде (5 мл). Туда добавляют моногидрат гидроксида лития (6,33 мг, 150 мкмоль) и смесь перемешивают в течение выходных дней. Смесь выпаривают и затем пропускают через СКО колонку, элюируя MeOH и затем 3,5 N  $\text{NH}_3$  в MeOH с получением желтой пленки. Ее растворяют в ДХМ (1 мл), туда добавляют 60% диэтиловый эфир в петролейном эфире с получением твердого вещества, которое обрабатывают ультразвуком и фильтруют с получением 3-[4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-1-пиперидил]пропановой кислоты (39 мг, 53%) в виде бежевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24-7,19 (м, 1H), 7,19-7,16 (м,



1H), 7,08 (д,  $J=8,2$ , 1H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,86-6,82 (м, 1H), 6,00 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 5,25 (квин,  $J=7,1$ , 1H), 3,82 (с, 3H), 3,28 (шд,  $J=11,6$ , 2H), 3,22-3,13 (м, 4H), 3,13-2,95 (м, 1H), 2,93-2,77 (м, 2H), 2,65-2,58 (м, 4H), 2,58-2,39 (м, 4H), 2,36-2,34 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,96-1,81 (м, 4H), 1,56 (д,  $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,45$ ,  $m/z=522,1$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Пример 239:** *N*-[(1R)-1-[2-Метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** (NE, S)-*N*-[(5-Бром-2-метокси-фенил)метилен]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

(S)-(-)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (2,80 г, 23,1 ммоль) добавляют к раствору 5-бром-2-метокси-бензальдегида (4,96 г, 23,1 ммоль) и карбоната цезия (7,52 г, 23,1 ммоль) в ДХМ (30 мл) и реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение выходных дней. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ. Добавляют воду (120 мл) и ДХМ (120 мл) и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют ДХМ (70 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*, что дает (NE, S)-*N*-[(5-бром-2-метокси-фенил)метилен]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (6,68 г, 91%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,97 (с, 1H), 8,07 (д,  $J=2,5$ , 1H), 7,55 (дд,  $J=9,0$ , 2,5, 1H), 6,86 (д,  $J=9,0$ , 1H), 3,88 (с, 3H), 1,29 (с, 9H).

**Стадия В:** (S)-*N*-[(1R)-1-(5-Бром-2-метокси-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

(NE, S)-*N*-[(5-Бром-2-метокси-фенил)метилен]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (6,68 г, 21,0 ммоль) растворяют в ТГФ (110 мл) и охлаждают до -30°C в атмосфере азота. После охлаждения, медленно добавляют раствор бромида метилмагния (3,0 М, 8,40 мл) с получением желтого раствора. Смесь перемешивают при -30°C в течение 1 часа, затем оставляют нагреваться до КТ в течение ночи. Добавляют воду (30 мл), 2N HCl (5 мл) и диэтиловый эфир (70 мл) и фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-50% этилацетат в диэтиловом эфире затем 0-10% MeOH в этилацетате) дает (S)-*N*-[(1R)-1-(5-бром-2-метокси-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (1,80 г, 26%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,40 (д,  $J=2,5$ , 1H), 7,32 (дд,  $J=9,0$ , 2,5, 1H), 6,75 (д,  $J=9,0$ , 1H), 4,86-4,84 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,48-3,46 (м, 1H), 1,50 (д,  $J=7,0$ , 3H), 1,21 (с, 9H).

**Стадия С:** (S)-*N*-[(1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

Применение Общей методики 2 с (S)-*N*-[(1R)-1-(5-бром-2-метокси-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамидом (1,02 г, 3,05 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразолом (698 мг, 3,36 ммоль) при 85°C в течение 3 часов дает (S)-*N*-[(1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (1,00 г, 98%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,14$ ,  $m/z=334,7$  [M-H]<sup>+</sup>.

**Стадия D:** гидрохлорид (1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этанамина

Применение Общей методики 4 с (S)-*N*-[(1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамидом (1,02 г, 3,04 ммоль) дает гидрохлорид (1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этанамина (798 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,45 (шс, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,80 (д,  $J=2,0$ , 1H), 7,53 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 7,07 (д,  $J=8,5$ , 1H), 4,59-4,57 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 1,51 (д,  $J=7,0$ , 3H).

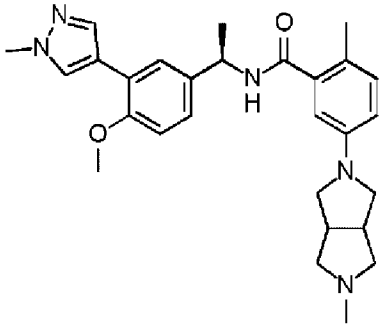
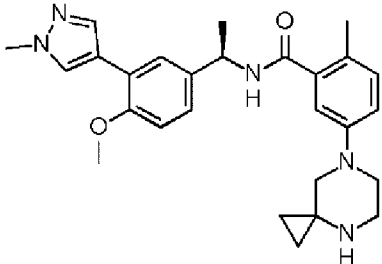
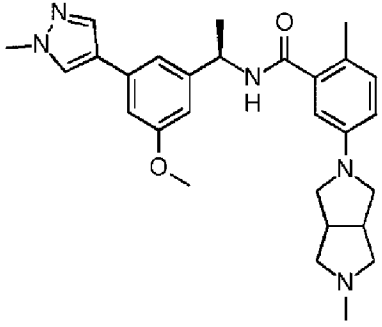
**Стадия E:** *N*-[(1R)-1-[2-Метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

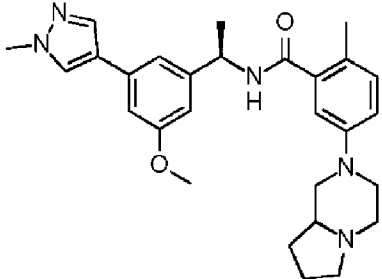
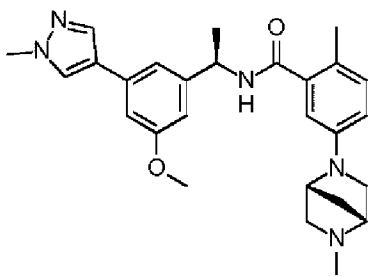
Применение Общей методики 1 с гидрохлоридом (1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этанамина (86 мг, 321 мкмоль) и 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислотой (83 мг, 353 мкмоль) (Пример 21, Стадия В) с очисткой КФХ (элюируя 0-100% MeOH в ДХМ) дает *N*-[(1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (78 мг, 52%) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,56 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,93 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,60 (д,  $J=2,0$ , 1H), 7,39 (дд,  $J=8,5$ , 2,0, 1H), 7,07 (д,  $J=8,0$ , 1H), 6,98 (д,  $J=8,0$ , 1H), 6,92 (дд,  $J=8,0$ , 2,5, 1H), 6,86 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,43 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,86 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,12-3,10 (м, 4H), 2,46-2,44 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,36 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,29$ ,  $m/z=446,9$  [M-H]<sup>+</sup>.

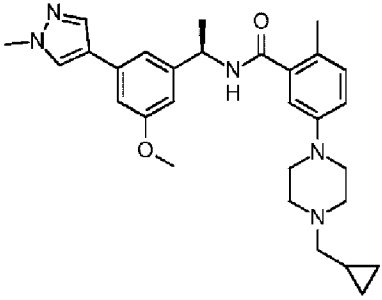
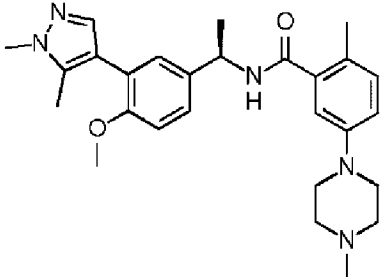
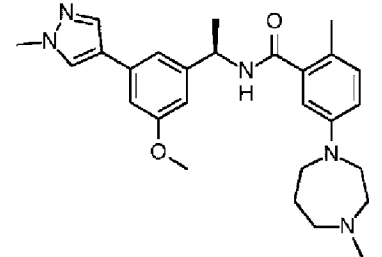
### Другие Примеры

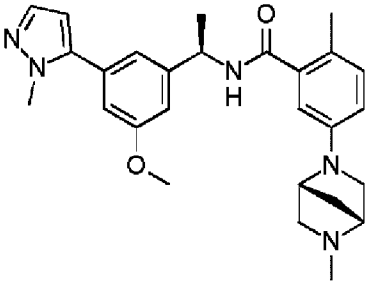
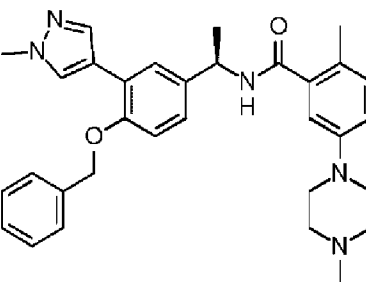
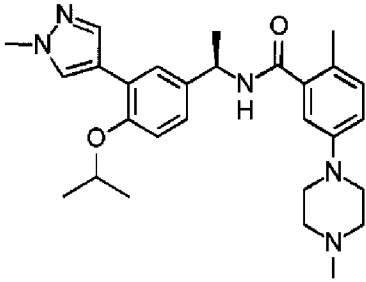
Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 239), с применением требуемого коммерчески доступного альдегида на Стадии А, требуемой коммерчески доступной бороновой кислоты или сложного эфира на Стадии D и требуемой карбоновой кислоты - получают по методике, аналогичной гидрохлориду 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (Пример 21, Стадия В) - на Стадии E. Примеры, которые не дают твердый продукт после Стадии E, обрабатывают 2N HCl в диэтиловом эфире, затем концентрируют и растирают с подходящим растворителем с получением продукта в виде гидрохлорида.

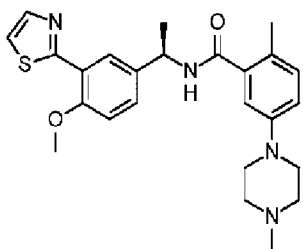
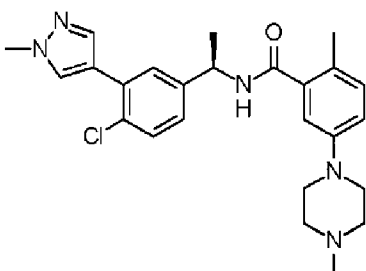
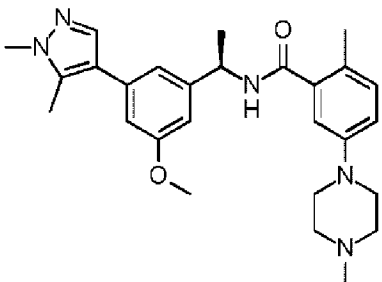
| Пример | Структура | Название и аналитические данные |
|--------|-----------|---------------------------------|
|--------|-----------|---------------------------------|

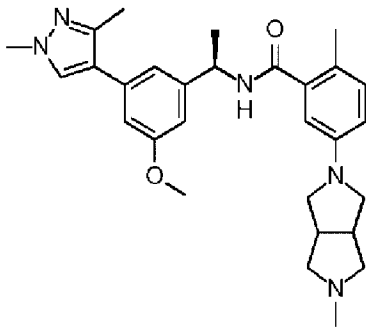
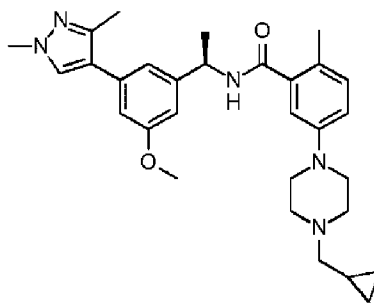
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 240 |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(2-метил-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,54 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,64 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 7,20 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,0, 1H), 7,01 (д, <i>J</i>=8,0, 2H), 6,61 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,57 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,10 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,32-3,30 (м, 2H), 3,05-3,03 (м, 2H), 2,87-2,85 (м, 2H), 2,54-2,52 (м, 2H), 2,40-2,38 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,43 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,78, <i>m/z</i>=472,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| 241 |  | <p><b>5-(4,7-Диазаспиро[2.5]октан-7-ил)-<i>N</i>-[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метилбензамид</b></p> <p><sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,56 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,63 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 7,19 (дд, <i>J</i>=8,0, 2,0, 1H), 7,04 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,01 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,85 (дд, <i>J</i>=8,0, 2,5, 1H), 6,78 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,10 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,04-3,02 (м, 2H), 2,90-2,88 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,42 (д, <i>J</i>=7,0, 3H), 0,51-0,49 (м, 4H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,22, <i>m/z</i>=458,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                                     |
| 242 |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-Метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(2-метил-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,58 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,19 (шс, 1H), 7,02 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,99 (м, 1H), 6,82 (шс, 1H), 6,62 (дд, <i>J</i>=8,0, 2,5, 1H), 6,59 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,09 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H),</p>                                                                                                                                                                                                                                                    |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 3,06-3,04 (м, 2H), 2,88-2,86 (м, 2H), 2,58-2,56 (м, 2H), 2,40-2,39 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,43 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,82$ , $m/z=472,9$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 243 |    | <p><b>5-(3,4,6,7,8,8a-Гексагидро-1H-пирроло[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-[(1R)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метилбензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,61 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,06 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 6,99 (шс, 1H), 6,93 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,87 (шс, 1H), 6,82 (шс, 1H), 5,09 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,74 (шд, <math>J=11,0</math>, 1H), 3,58 (шд, <math>J=11,0</math>, 1H), 3,05-3,00 (м, 2H), 2,71-2,70 (м, 1H), 2,37 (тд, <math>J=10,5</math>, 5,0, 1H), 2,22-2,21 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,04-2,03 (м, 2H), 1,81 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,44 (д, <math>J=7,0</math>, 3H), 1,36-1,35 (м, 1H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,47</math>, <math>m/z=472,9</math> [M-H]<sup>-</sup>.</p>   |
| 244 |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-Метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8,58 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,02 (м, 2H), 6,82 (шс, 1H), 6,55 (дд, <math>J=8,0</math>, 2,5, 1H), 6,49 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,09 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,25 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,40 (шс, 1H), 3,29 (дд, <math>J=9,0</math>, 2,0, 1H), 3,15 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,74 (дд, <math>J=9,0</math>, 1,5, 1H), 2,49 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,85 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,74 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,43 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,56</math>, <math>m/z=458,9</math> [M-H]<sup>-</sup>.</p> |

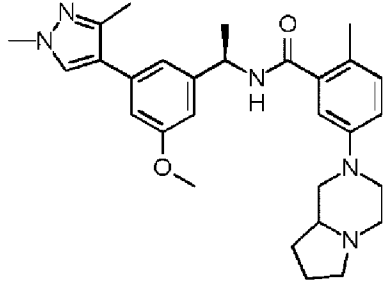
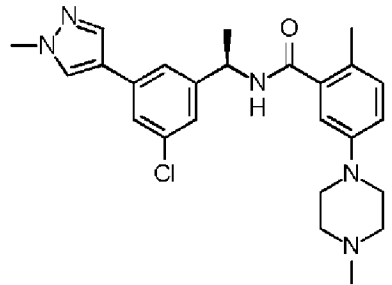
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 245 |    | <p><b>5-[4-(Циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-N-[(1R)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,61 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,18 (шс, 1H), 7,06 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,98 (шс, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,0</math>, 2,0, 1H), 6,85 (д, <math>J=2,0</math>, 1H), 6,81 (шс, 1H), 5,09 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,14-3,13 (м, 4H), 2,66-2,65 (м, 4H), 2,32-2,31 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,43 (д, <math>J=7,0</math>, 3H), 0,88-0,87 (м, 1H), 0,50-0,49 (м, 2H), 0,13-0,12 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,61</math>, <math>m/z=486,9</math> <math>[\text{M}-\text{H}]^-</math>.</p> |
| 246 |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-(1,5-диметилпиразол-4-ил)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,58 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,26 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,0, 1H), 7,21 (д, <math>J=2,0</math>, 1H), 7,05 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,01 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,90 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,82 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,09 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,09-3,08 (м, 4H), 2,45-2,44 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,42 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,29</math>, <math>m/z=460,9</math> <math>[\text{M}-\text{H}]^-</math>.</p>         |
| 247 |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-Метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,59 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,18 (шс, 1H), 6,99 (м, 2H), 6,82 (шс, 1H), 6,66 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,60 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,09 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,49-3,48 (м, 2H), 3,41 (т, <math>J=6,5</math>, 2H), 2,58-2,57 (м, 2H), 2,45-2,44 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,88-1,87 (м, 2H),</p>                                                                                                                                                                          |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 1,43 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,59$ , $m/z=460,9$ $[M-H]^-$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 248 |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-Метокси-5-(2-метилпиразол-3-ил)фенил]этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math> 8,65 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,47 (шс, 1H), 7,13 (шс, 1H), 7,04 (шс, 1H), 7,00 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 6,94 (шс, 1H), 6,55 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,48 (д, <math>J=2,0</math>, 1H), 6,39 (шс, 1H), 5,14 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,22 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,39 (шс, 1H), 3,28-3,27 (м, 1H), 3,13 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,73 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,44 (шд, <math>J=9,5</math>, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,85 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,73 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,45 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,20</math>, <math>m/z=458,9</math> <math>[M-H]^-</math>.</p> |
| 249 |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-Бензилокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,88 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,55 (д, <math>J=2,3</math>, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 7,00-6,96 (м, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 6,89-6,84 (м, 1H), 5,95-5,90 (м, 1H), 5,34-5,27 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,19-3,11 (м, 4H), 2,59-2,52 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,56 (д, <math>J=8,1</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <math>R_T=4,62</math>, <math>m/z=524,8</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                       |
| 250 |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-изопропокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,90 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,51 (д, <math>J=2,1</math>, 1H), 7,17 (дд, <math>J=2,1</math>, 8,5, 1H), 7,07 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 6,92-6,91 (м, 2H), 6,89-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

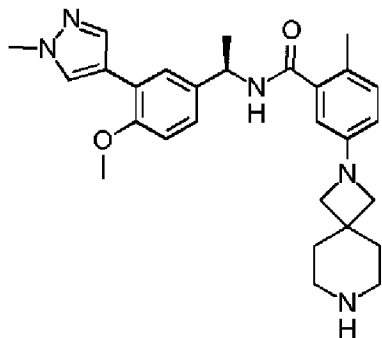
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 6,84 (м, 1H), 5,92 (шд, $J=8,2$ , 1H), 5,35-5,23 (м, 1H), 4,63 (тд, $J=6,0$ , 12,1, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,20-3,10 (м, 4H), 2,58-2,53 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,60 (д, $J=6,7$ , 3H), 1,39 (д, $J=6,1$ , 6H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,47$ , $m/z=475,0$ $[M-H]^-$ .                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 251 |    | <b><i>N</i>-[(1R)-1-(4-Метокси-3-тиазол-2-ил-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8,43 (д, $J=2,1$ , 1H), 7,90 (д, $J=3,4$ , 1H), 7,51-7,33 (м, 2H), 7,12-6,98 (м, 2H), 6,93 (д, $J=2,4$ , 1H), 6,91-6,81 (м, 1H), 6,01 (шд, $J=7,9$ , 1H), 5,38-5,30 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,21-3,13 (м, 4H), 2,59-2,53 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32-2,30 (м, 3H), 1,64 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,59$ , $m/z=449,8$ $[M-H]^-$ .                                                   |
| 252 |  | <b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-Хлор-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ 7,79 (с, 1H), 7,79-7,78 (м, 1H), 7,45 (д, $J=2,1$ , 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,19 (дд, $J=2,1$ , 8,2, 1H), 7,08 (д, $J=8,2$ , 1H), 6,91 (д, $J=2,4$ , 1H), 6,90-6,86 (м, 1H), 5,98 (шд, $J=7,9$ , 1H), 5,34-5,26 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,20-3,11 (м, 4H), 2,60-2,52 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32-2,29 (м, 3H), 1,58 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,52$ , $m/z=450,8$ $[M-H]^-$ . |
| 253 |  | <b>гидрохлорид <i>N</i>-[(1R)-1-[3-(1,5-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида</b><br>$^1H$ ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$ ) $\delta$ 8,69 (шд, $J=8,2$ , 1H), 7,57 (с, 1H), 7,13 (шд, $J=8,2$ , 1H), 7,04-6,95 (м, 2H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,89-6,84 (м, 1H),                                                                                                                                                                                                                                              |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 6,84-6,74 (м, 1H), 5,12 (с, 1H), 3,87-3,71 (м, 8H), 3,47 (шд, $J=9,8$ , 2H), 3,19-3,06 (м, 4H), 2,85-2,76 (м, 3H), 2,43-2,33 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,45 (шд, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,48$ , $m/z=460,9$ $[M-H]^-$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 254 |    | <p><b><i>N</i>-[<b>(1R)</b>-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(2-метил-1,3,3а,4,6,6а-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,43 (с, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 7,00-6,96 (м, 1H), 6,82 (шд, <math>J=7,6</math>, 2H), 6,66 (д, <math>J=2,1</math>, 1H), 6,64-6,58 (м, 1H), 5,95 (шд, <math>J=7,9</math>, 1H), 5,31 (квин, <math>J=7,1</math>, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,34-3,25 (м, 2H), 3,16 (шд, <math>J=9,5</math>, 2H), 2,98-2,90 (м, 2H), 2,90-2,68 (м, 2H), 2,45-2,23 (м, 11H), 1,60 (д, <math>J=6,7</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,90</math>, <math>m/z=486,9</math> <math>[M-H]^-</math>.</p>                                         |
| 255 |  | <p><b>5-[4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил]-<i>N</i>-[<b>(1R)</b>-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-бензамида гидрохлорид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMCO-d_6</math>) <math>\delta</math> 11,28-11,14 (м, 1H), 8,72 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,13 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,02-6,96 (м, 1H), 6,93 (д, <math>J=2,4</math>, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,84-6,81 (м, 1H), 5,16-5,06 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 4H), 3,61-3,54 (м, 6H), 3,25-3,09 (м, 4H), 3,09-2,98 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,45 (д, <math>J=7,0</math>, 3H), 1,22-1,14 (м, 1H), 0,73-0,59 (м, 2H), 0,43 (кв, <math>J=4,9</math>, 2H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,72</math>, <math>m/z=500,9</math> <math>[M-H]^-</math>.</p> |



|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 256 |    | <p><b>5-(3,4,6,7,8,8a-Гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метилбензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (с, 1H), 7,08 (д, J=8,2, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,89 (дд, J=2,6, 8,4, 1H), 6,85-6,80 (м, 2H), 5,94 (шд, J=7,9, 1H), 5,37-5,24 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,68 (шд, J=9,8, 1H), 3,54 (шд, J=11,9, 1H), 3,21-3,05 (м, 2H), 2,88 (дт, J=3,1, 11,6, 1H), 2,51 (т, J=10,7, 1H), 2,43-2,25 (м, 7H), 2,24-2,09 (м, 2H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,60 (д, J=7,0, 3H), 1,57-1,39 (м, 1H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,47, m/z=486,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| 257 |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-Хлор-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (с, 1H), 7,67-7,56 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,16-7,02 (м, 1H), 6,99-6,81 (м, 2H), 5,98 (шд, J=7,3, 1H), 5,32-5,26 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,16 (шс, 4H), 2,56 (шс, 4H), 2,36-2,30 (м, 6H), 1,63-1,55 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,30, m/z=452,6 [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                                                                                                                                                                                                     |

**Пример 258:** 5-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид

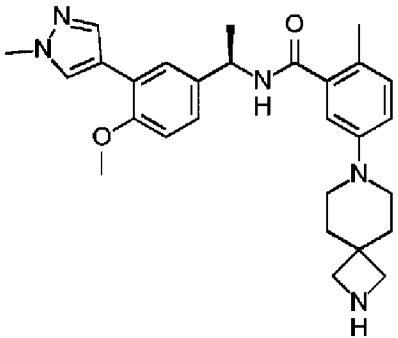
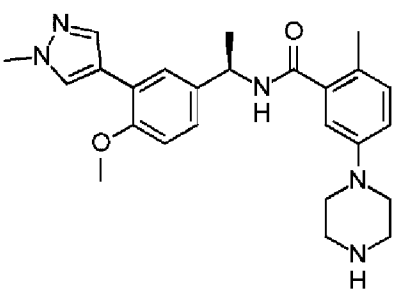


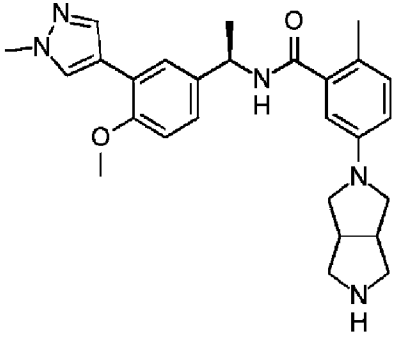
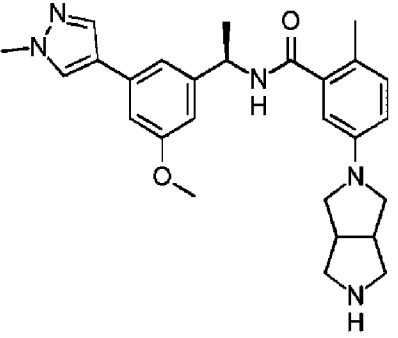
Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 2-[3-[[[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-

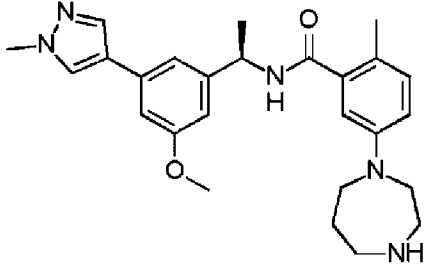
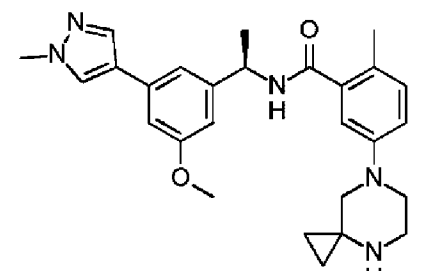
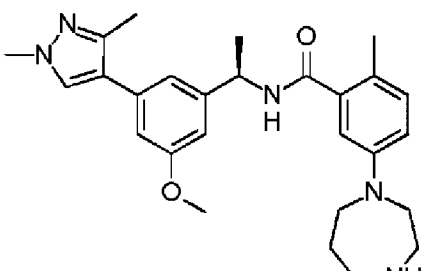
карбоксилатом (166 мг, 289 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 239) - дает 5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-*N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид (65 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,51 (д,  $J=2,1$ , 1H), 7,21 (дд,  $J=2,3$ , 8,4, 1H), 7,02 (д,  $J=8,2$ , 1H), 6,97-6,89 (м, 1H), 6,43 (д,  $J=2,4$ , 1H), 6,42-6,37 (м, 1H), 5,91 (шд,  $J=7,3$ , 1H), 5,34-5,27 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 2,87-2,72 (м, 4H), 1,74 (шт,  $J=5,3$ , 4H), 1,60 (д,  $J=7,0$ , 7H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,69$ ,  $m/z=472,9$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

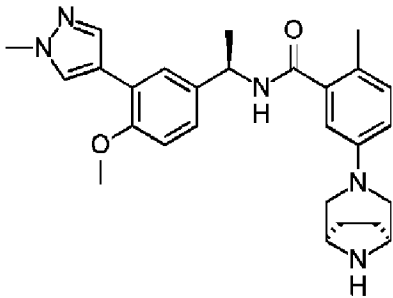
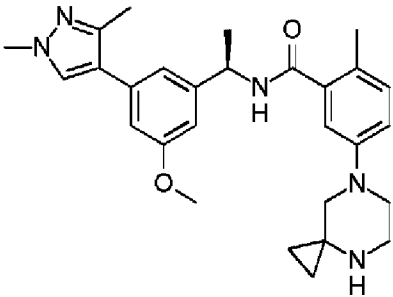
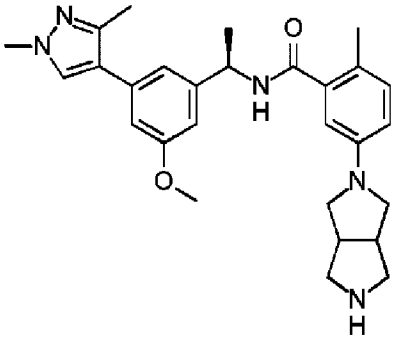
### Другие Примеры

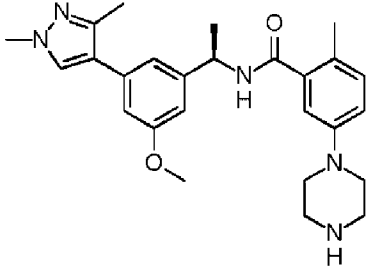
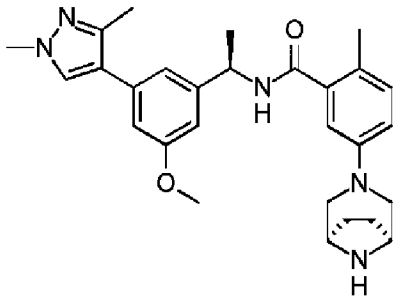
Следующие примеры получают по методике, аналогичной 5-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-*N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамиду (Пример 258).

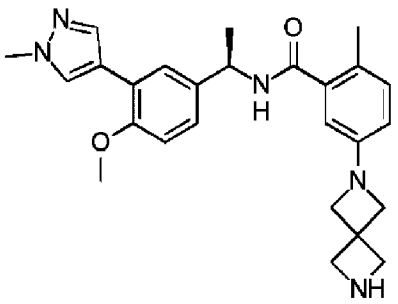
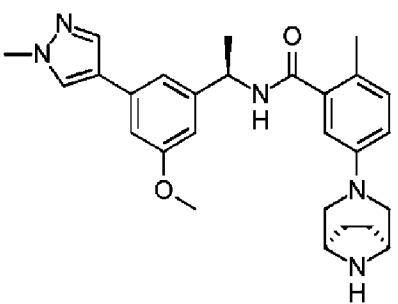
| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 259    |  | <b>5-(2,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-<i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,56 (д, $J=8,0$ , 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (д, $J=2,0$ , 1H), 7,20 (дд, $J=8,0$ , 2,0, 1H), 7,04 (д, $J=8,5$ , 1H), 7,01 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,90 (дд, $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,84 (д, $J=2,5$ , 1H), 5,10 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,22 (шс, 4H), 3,03-3,02 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,77-1,76 (м, 4H), 1,43 (д, $J=7,0$ , 3H).<br>ЖХ-МС (Способ В): $R_T=4,87$ , $m/z=472,9$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ . |
| 260    |  | <b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[4-Метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил) фенил]этил]-2-метил-5-пиперазин-1-ил-бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8,57 (д, $J=8,5$ , 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (д, $J=2,0$ , 1H), 7,20 (дд, $J=8,5$ , 2,5, 1H), 7,05 (д, $J=8,0$ , 1H), 7,02 (д, $J=8,5$ , 1H), 6,88 (дд, $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,82 (д, $J=2,5$ , 1H), 5,10 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H),                                                                                                                                                                                    |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 3,00-2,99 (м, 4H), 2,82-2,81 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,43 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,15$ , $m/z=432,8$ $[M-H]^-$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 261 |    | <p><b>5-(2,3,3a,4,6,6a-Гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)-N-[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,53 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,64 (д, <math>J=2,0</math>, 1H), 7,20 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,0, 1H), 7,01 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,60 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,56 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,10 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,01-3,00 (м, 2H), 2,96-2,95 (м, 2H), 2,79-2,78 (м, 2H), 2,62-2,61 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,42 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=4,42</math>, <math>m/z=458,9</math> <math>[M-H]^-</math>.</p> |
| 262 |  | <p><b>5-(2,3,3a,4,6,6a-Гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,58 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,19 (шс, 1H), 7,02 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,99 (шс, 1H), 6,82 (шс, 1H), 6,60 (дд, <math>J=8,0</math>, 2,5, 1H), 6,57 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,09 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,99-2,98 (м, 2H), 2,93-2,92 (м, 2H), 2,78-2,77 (м, 2H), 2,59-2,58 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,43 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=4,45</math>, <math>m/z=458,8</math> <math>[M-H]^-</math>.</p>                              |

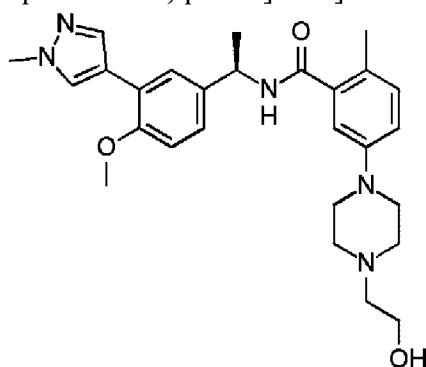
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 263 |    | <p><b>5-(1,4-Диазепан-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,58 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,19 (шс, 1H), 6,99-6,98 (м, 2H), 6,82 (шс, 1H), 6,66 (дд, <math>J=8,0</math>, 2,5, 1H), 6,60 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,09 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,51-3,50 (м, 2H), 3,44-3,43 (м, 2H), 2,83-2,82 (м, 2H), 2,63-2,62 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,76-1,75 (м, 2H), 1,42 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,99</math>, <math>m/z=446,8</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p>         |
| 264 |  | <p><b>5-(4,7-Диазаспиро[2.5]октан-7-ил)-N-[(1R)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,60 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,18 (шс, 1H), 7,05 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 6,99-6,98 (м, 1H), 6,87 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,82-6,81 (м, 1H), 6,80 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,09 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,04-3,03 (м, 2H), 2,90-2,89 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 1,43 (д, <math>J=7,0</math>, 3H), 0,50 (шс, 4H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,22</math>, <math>m/z=458,8</math> <math>[\text{M-H}]^-</math>.</p> |
| 265 |  | <p><b>5-(1,4-Диазепан-1-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,42 (с, 1H), 7,04-6,99 (м, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,87-6,77 (м, 2H), 6,69 (шс, 1H), 6,67-6,62 (м, 1H), 5,95 (шд, <math>J=7,6</math>, 1H), 5,37-5,26 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,60-3,45 (м, 4H), 2,99 (шт, <math>J=5,0</math>, 2H), 2,80 (шт, <math>J=5,5</math>, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,94-1,78 (м,</p>                                                                                                                                                   |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 2H), 1,60 (шд, $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,97$ , $m/z=460,9$ $[M-H]^+$ .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 266 |    | <p><b>гидрохлорид 5-[(1S,5R)-3,8-дизабикло[3.2.1]октан-3-ил]-N-[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>DMCO-d_6</math>) <math>\delta</math> 9,57-9,35 (м, 1H), 8,61 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,64 (д, <math>J=2,1</math>, 1H), 7,19 (шд, <math>J=1,8</math>, 1H), 7,08 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 7,01 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,80 (д, <math>J=2,4</math>, 1H), 5,25-4,82 (м, 1H), 4,10 (шс, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,87-3,84 (м, 3H), 3,57-3,56 (м, 2H), 3,11 (шд, <math>J=11,9</math>, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,05-1,81 (м, 4H), 1,43 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,65</math>, <math>m/z=458,9</math> <math>[M-H]^+</math>.</p> |
| 267 |  | <p><b>5-(4,7-Диазаспиро[2.5]октан-7-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,43 (с, 1H), 7,08 (шд, <math>J=8,2</math>, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,89 (шс, 1H), 6,85-6,79 (м, 3H), 5,95 (шд, <math>J=7,6</math>, 1H), 5,31 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,09 (шс, 4H), 2,91 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,69-1,54 (м, 3H), 0,69 (шс, 2H), 0,58 (шс, 2H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,12</math>, <math>m/z=472,9</math> <math>[M-H]^+</math>.</p>                                                                                                                                                                           |
| 268 |  | <p><b>5-(2,3,3a,4,6,6a-Гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиррол-5-ил)-N-[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 7,43 (с, 1H), 7,04 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,90-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | 6,75 (м, 2H), 6,64 (д, $J=2,1$ , 1H), 6,62-6,57 (м, 1H), 5,97 (шд, $J=7,9$ , 1H), 5,31 (квин, $J=7,2$ , 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,41-3,24 (м, 2H), 3,19-3,10 (м, 4H), 2,89 (шс, 2H), 2,86-2,76 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,38-2,24 (м, 3H), 1,60 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=4,64$ , $m/z=472,9$ [M-H] $^-$ .                                                                                                                                                                                                                                      |
| 269 |    | <b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-пиперазин-1-ил-бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,43 (с, 1H), 7,09 (шд, $J=8,2$ , 1H), 7,01-6,77 (м, 5H), 5,96 (шд, $J=7,3$ , 1H), 5,38-5,24 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,23-2,93 (м, 8H), 2,48-2,20 (м, 6H), 1,60 (шд, $J=6,4$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,53$ $m/z=446,8$ [M-H] $^-$ .                                                                                                                                           |
| 270 |  | <b>5-[(1S,5R)-3,8-Дизабикло[3.2.1]октан-3-ил]-<i>N</i>-[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-бензамид</b><br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,43 (с, 1H), 7,05 (д, $J=8,2$ , 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,84-6,77 (м, 3H), 6,77-6,71 (м, 1H), 5,95 (шд, $J=7,9$ , 1H), 5,38-5,24 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,62 (шс, 2H), 3,38 (шд, $J=9,8$ , 2H), 2,85 (шд, $J=9,8$ , 2H), 2,40 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,89-1,75 (м, 4H), 1,60 (д, $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,79$ , $m/z=472,9$ [M-H] $^-$ . |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 271 |   | <p><b>5-(2,6-Диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)-N-[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,23 (дд, <i>J</i>=2,1, 8,5, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,41-6,30 (м, 2H), 5,29-5,22 (м, 1H), 3,98-3,62 (м, 14H), 2,29 (с, 3H), 1,61 (д, <i>J</i>=6,9, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,40 (д, <i>J</i>=6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,04, <i>m/z</i>=446,6 [M+H]<sup>+</sup>.</p>                                                                                                          |
| 272 |  | <p><b>5-[(1R,5S)-3,8-дизабиицикло[3.2.1]октан-3-ил]-N-[(1R)-1-[3-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метилбензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,59 (шд, <i>J</i>=8,2, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,02 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,76 (дд, <i>J</i>=2,3, 8,5, 1H), 6,71 (д, <i>J</i>=2,3, 1H), 5,13-5,05 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,48 (шс, 2H), 3,34 (шс, 2H), 2,71 (шс, 2H), 2,24-2,16 (м, 4H), 1,67 (шс, 3H), 1,43 (д, <i>J</i>=6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,79, <i>m/z</i>=458,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |

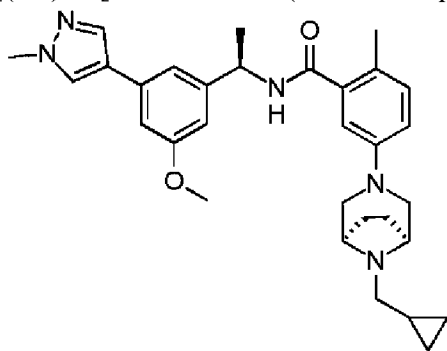
**Пример 273:** 5-[4-(2-Гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-N-[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид



Применение      Общей      методики      4      с      5-[4-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиперазин-1-ил]-N-[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-

4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамидом (84 мг, 142 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 239) - с очисткой КФХ (элюируя 0-100% MeOH в этилацетате) дает 5-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-*N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид (22 мг, 31%) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,57 (д, *J*=8,0, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (д, *J*=2,0, 1H), 7,20 (дд, *J*=8,0, 2,0, 1H), 7,06 (д, *J*=8,5, 1H), 7,02 (д, *J*=8,5, 1H), 6,90 (дд, *J*=8,5, 2,5, 1H), 6,83 (д, *J*=2,5, 1H), 5,11 (квин, *J*=7,0, 1H), 4,42 (т, *J*=6,0, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,53 (кв, *J*=6,0, 2H), 3,09 (м, 4H), 2,54 (м, 4H), 2,43 (т, *J*=6,0, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,43 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): *R*<sub>T</sub>=3,13, *m/z*=477,0 [М-Н]<sup>+</sup>.

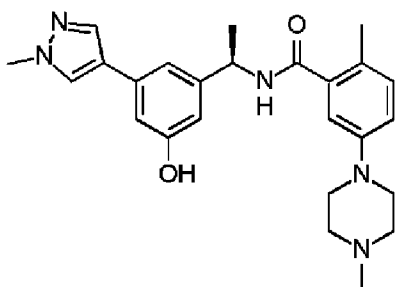
**Пример 274:** 5-[(1*R*,5*S*)-8-(Циклопропилметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-*N*-[(1*R*)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид



Бромметилциклопропан (14 мг, 101 мкмоль) добавляют к раствору 5-[(1*S*,5*R*)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-*N*-[(1*R*)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамида (46 мг, 101 мкмоль) (Пример 270) и карбоната калия (15 мг, 111 мкмоль) в ДМФ (5 мл) и реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 1 ч. Затем добавляют дополнительную порцию (бромметил)циклопропана (27 мг, 201 мкмоль) и реакционную смесь оставляют перемешиваться в течение еще 2 ч. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (75 мл) и этилацетат (75 мл). Фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют этилацетатом (75 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (120 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *in vacuo*. Очистка КФХ (элюируя 0-100% MeOH в этилацетате) дает 5-[(1*R*,5*S*)-8-(циклопропилметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-*N*-[(1*R*)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-бензамид (24 мг, 44%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,58 (д, *J*=8,5, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,02 (д, *J*=8,5, 1H), 6,98 (шс, 1H), 6,81 (шс, 1H), 6,76 (дд, *J*=8,5, 2,5, 1H), 6,72 (д, *J*=2,5, 1H), 5,08 (квин, *J*=7,0, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,42 (шс, 2H), 2,80 (шт, *J*=8,0, 2H), 2,24 (д, *J*=6,0, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,85 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,42 (д, *J*=7,0, 3H), 1,24 (шс, 2H), 0,85 (м, 1H), 0,45 (м, 2H), 0,11 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В): *R*<sub>T</sub>=3,74, *m/z*=512,9 [М-Н]<sup>+</sup>.

**Пример 275:** *N*-[(1*R*)-1-[3-Гидрокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид





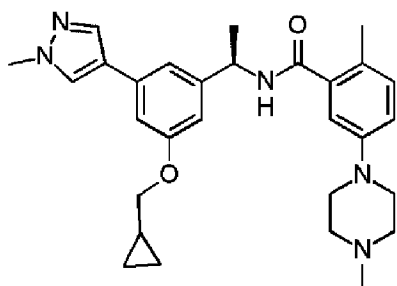
Применение Общей методики 5 с *N*-[(1R)-1-[3-бензилокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (520 мг, 993 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 239) - и гидроксидом палладия, 20% на угле (140 мг, 99,3 мкмоль), с очисткой КФХ (элюируя 0-100% MeOH в этилацетате) дает *N*-[(1R)-1-[3-гидроксифенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (217 мг, 48%) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 7,00-6,96 (м, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 6,88-6,84 (м, 1H), 6,82-6,79 (м, 1H), 6,72-6,68 (м, 1H), 6,14-6,07 (м, 1H), 5,28-5,20 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,18-3,10 (м, 4H), 2,61-2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,55 (д,  $J=8,1$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=2,50$ ,  $m/z=434,6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[3-гидроксифенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 275).

| Пример | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 276    |           | <p><i>N</i>-[(1R)-1-[4-Гидроксифенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,78-7,75 (м, 2H), 7,40 (д, <math>J=2,1</math>, 1H), 7,12-7,09 (м, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 6,89-6,85 (м, 2H), 6,84-6,81 (м, 1H), 6,08-6,03 (м, 1H), 5,32-5,24 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,16-3,10 (м, 4H), 2,59-2,53 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,61 (д, <math>J=6,9</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <math>R_T=2,80</math>, <math>m/z=434,6</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p> |

**Пример 277:** *N*-[(1R)-1-[3-(Циклопропилметокси)-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

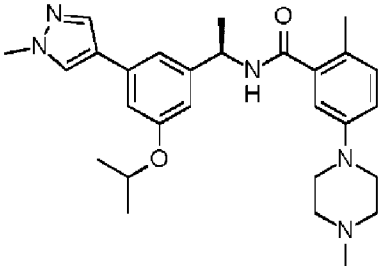
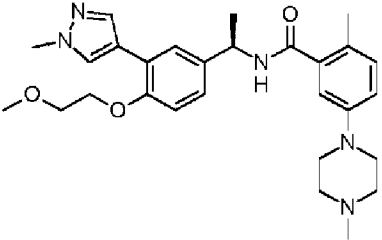


Бромметилциклопропан (70,06 мг, 518,98 мкмоль, 50,41 мкл) добавляют к суспензии *N*-[(1*R*)-1-[3-гидрокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (150 мг, 346 мкмоль) (Пример 275) и карбоната калия (100 мг, 727 мкмоль) в ДМФ (0,45 мл). Пробирку герметично закрывают и нагревают до 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (20 мл) и этилацетат (50 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *in vacuo*. Очистка КФХ (элюируя 0-10% 1М NH<sub>3</sub> в MeOH в ДХМ) дает *N*-[(1*R*)-1-[3-(циклопропилметокси)-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (43 мг, 24%), в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 6,94-6,90 (м, 2H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,84 (д, *J*=6,9, 2H), 3,20-3,12 (м, 4H), 2,60-2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,59 (д, *J*=6,9, 3H), 1,33-1,23 (м, 1H), 0,69-0,62 (м, 2H), 0,39-0,33 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,52, *m/z*=488,7 [M+H]<sup>+</sup>.

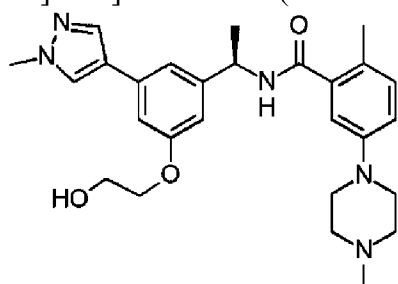
### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-(циклопропилметокси)-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 277), с применением требуемого коммерчески доступного электрофила.

| Пример | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 278    |           | <p><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-Этокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,94-6,90 (м, 2H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,80-6,75 (м, 1H), 5,95 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 4,07 (кв, <i>J</i>=7,0, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,19-3,11 (м, 4H), 2,60-2,52 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,60 (д, <i>J</i>=6,9, 3H), 1,43 (т, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,06, <i>m/z</i>=462,7 [M+H]<sup>+</sup>.</p> |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 279 |    | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[3-изопропокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,08 (д, <i>J</i>=8,4, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,92 (д, <i>J</i>=2,6, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,79-6,76 (м, 1H), 5,94 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 5,32-5,25 (м, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,58-2,52 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,60 (д, <i>J</i>=6,9, 3H), 1,38-1,32 (м, 6H). ЖХ-МС (Способ А): <i>R</i><sub>T</sub>=3,37, <i>m/z</i>=476,7 [M+H]<sup>+</sup>.</p>                                   |
| 280 |  | <p><b><i>N</i>-[(1R)-1-[4-(2-Метоксиэтокси)-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,53 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,60 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 7,14 (дд, <i>J</i>=2,0, 8,4, 1H), 7,05-6,94 (м, 2H), 6,90-6,84 (м, 1H), 6,80 (д, <i>J</i>=2,4, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,77-3,68 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,08-3,02 (м, 4H), 2,42-2,37 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,39 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ А): <i>R</i><sub>T</sub>=3,32, <i>m/z</i>=492,7 [M+H]<sup>+</sup>.</p> |

**Пример 281:** *N*-[(1R)-1-[3-(2-Гидроксиэтокси)-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



Применение

Общей

методики

4

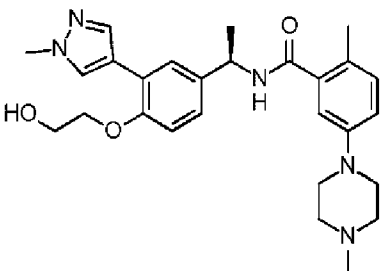
с

*N*-[(1R)-1-[3-[2-[трет-

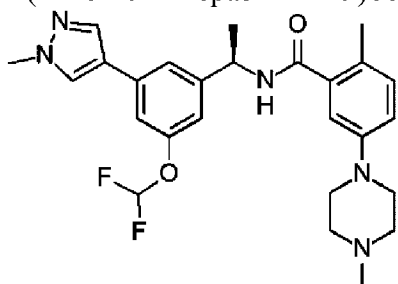
бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (152 мг, 257 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-(циклопропилметокси)-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 277) - дает *N*-[(1*R*)-1-[3-(2-гидроксиэтокси)-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (123 мг, 91%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,95-6,91 (м, 2H), 6,90-6,86 (м, 1H), 6,83-6,80 (м, 1H), 6,00-5,95 (м, 1H), 5,33-5,25 (м, 1H), 4,15-4,09 (м, 2H), 4,00-3,96 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,58-2,52 (м, 4H), 2,36-2,33 (м, 3H), 2,33-2,31 (м, 3H), 1,60 (д, *J*=6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=2,55, *m/z*=478,6 [M+H]<sup>+</sup>.

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[3-(2-гидроксиэтокси)-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 281).

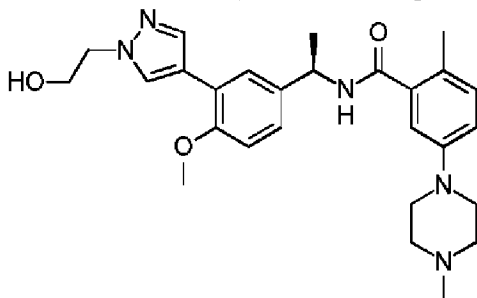
| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 282    |  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-[4-(2-Гидроксиэтокси)-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,88-7,86 (м, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,89-6,83 (м, 1H), 5,97-5,91 (м, 1H), 5,34-5,26 (м, 1H), 4,20-4,15 (м, 2H), 4,04-3,99 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,21-3,13 (м, 4H), 2,63-2,55 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,61 (д, <i>J</i> =6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R <sub>T</sub> =2,49, <i>m/z</i> =478,6 [M+H] <sup>+</sup> . |

**Пример 283:** *N*-[(1*R*)-1-[3-(Дифторметокси)-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



В инертной атмосфере, карбонат цезия (297,60 мг, 913,40 мкмоль) добавляют к смеси *N*-[(1*R*)-1-[3-гидрокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (198 мг, 457 мкмоль) (Пример 275) и хлордифторацетата натрия (104 мг, 685 мкмоль) в ДМФ (1,5 мл) затем нагревают до 120°C в течение 4 часов. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (20 мл) и этилацетат (50 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-100% MeOH в этилацетате) дает *N*-[(1*R*)-1-[3-(дифторметокси)-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (90 мг, 36%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76-7,72 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 7,00-6,96 (м, 1H), 6,93 (д, *J*=2,6, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 6,54 (т, *J*=74,3, 1H), 6,00-5,94 (м, 1H), 5,36-5,27 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,20-3,12 (м, 4H), 2,60-2,52 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,59 (д, *J*=6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,33, *m/z*=484,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 284:** *N*-[(1*R*)-1-[3-[1-(2-Гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** (S)-*N*-[(1*R*)-1-[3-[1-[2-[*трет*-Бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиразол-4-ил]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

Применение Общей методики 2 с *трет*-бутил-диметил-[2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]этокси]силаном (1,30 г, 3,69 ммоль) и (S)-*N*-[(1*R*)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамидом (1,23 г, 3,69 ммоль) - получают по методике, аналогичной (S)-*N*-[(1*R*)-1-(5-бром-2-метокси-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамиду (Пример 239, Стадия В) - при 60°C в течение 90 мин с очисткой КФХ (элюируя 60-100% диэтиловым эфиром в петролейном эфире, затем 100% этилацетатом) дает (S)-*N*-[(1*R*)-1-[3-[1-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиразол-4-ил]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (1,50 г, 83%) в виде желтой камеди. ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,41, *m/z*=478,9 [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия В:** гидрохлорид 2-[4-[5-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-метокси-фенил]пиразол-1-ил]этанола

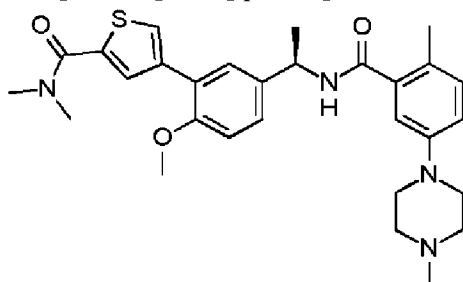
Применение Общей методики 4 с (S)-*N*-[(1*R*)-1-[3-[1-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пиразол-4-ил]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамидом (1,50 г, 3,13 ммоль) дает гидрохлорид 2-[4-[5-[(1*R*)-1-аминоэтил]-2-метокси-фенил]пиразол-1-ил]этанола (903 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,51 (шс, 3H), 8,19 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,34

(дд,  $J=2,3$ , 8,4, 1H), 7,13 (д,  $J=8,5$ , 1H), 4,45-4,33 (м, 1H), 4,22 (т,  $J=5,6$ , 2H), 3,92 (с, 3H), 3,80 (т,  $J=5,5$ , 2H), 3,61 (с, 1H), 1,57 (д,  $J=6,7$ , 3H).

**Стадия С:** *N*-[(1R)-1-[3-[1-(2-Гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 1 с гидрохлоридом 2-[4-[5-[(1R)-1-аминоэтил]-2-метокси-фенил]пиразол-1-ил]этанола (105 мг, 402 мкмоль) и гидрохлоридом 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (113 мг, 482 мкмоль) (Пример 21, Стадия В) с очисткой КФХ (элюируя 40% MeOH в этилацетате) дает *N*-[(1R)-1-[3-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (37 мг, 20%) в виде белой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94-7,90 (м, 2H), 7,51 (д,  $J=2,4$ , 1H), 7,22 (дд,  $J=2,3$ , 8,4, 1H), 7,08 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,94 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,91-6,86 (м, 2H), 5,92 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 5,36-5,25 (м, 1H), 4,31-4,26 (м, 2H), 4,11-3,97 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,20-3,07 (м, 4H), 2,63-2,50 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 1,60 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,65$   $m/z=458,9$  [M-H] $^-$ .

**Пример 285:** 4-[2-Метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-*N,N*-диметил-тиофен-2-карбоксамид



**Стадия А:** Бензил 4-бромтиофен-2-карбоксилат

Бензилбромид (1,75 мл, 14,7 ммоль) добавляют к раствору 4-бром-тиофен-2-карбоновой кислоты (3,05 г, 14,7 ммоль) и карбоната калия (3,05 г, 22,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) и реакционную смесь оставляют перемешиваться при КТ в течение ночи. Добавляют воду (100 мл) и петролейный эфир (100 мл) и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют петролейным эфиром (100 мл) и объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (120 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-20% этилацетат в петролейном эфире) дает бензил 4-бромтиофен-2-карбоксилат (2,60 г, 59%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (д,  $J=1,5$ , 1H), 7,46 (д,  $J=1,5$ , 1H), 7,74-7,35 (м, 5H), 5,34 (с, 2H).

**Стадия В:** Бензил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат

Дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (2,11 г, 2,88 ммоль) добавляют к дегазированному раствору бензил 4-бромтиофен-2-карбоксилата (8,56 г, 28,8 ммоль), пивалата калия (12,1 г, 86,4 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (8,78 г, 34,6 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и реакционную смесь нагревают при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ и добавляют воду (150 мл) и этилацетат (150 мл) и фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли

(100 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-40% диэтиловым эфиром в петролейном эфире) дает бензил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат (3,70 г, 37%) в виде желтого масла, которое отверждается при выстаивании с получением не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J=1,0$ , 1H), 8,07 (д,  $J=1,0$ , 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,40-7,33 (м, 3H), 5,33 (шс, 2H), 1,32 (с, 12H).

**Стадия С:** Бензил 4-[5-[(1R)-1-[(S)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-2-метокси-фенил]тиофен-2-карбоксилат

Применение Общей методики 2 с (S)-*N*-[(1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамидом (980 мг, 2,93 ммоль) - получают по методике, аналогичной (S)-*N*-[(1R)-1-(5-бром-2-метокси-фенил)этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамиду (Пример 239, Стадия В) - и бензил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилатом (1,01 г, 2,93 ммоль) при 85°C в течение 3 часов дает бензил 4-[5-[(1R)-1-[(S)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-2-метокси-фенил]тиофен-2-карбоксилат (1,22 г, 88%) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,75$ ,  $m/z=470,8$  [M-H] $^-$ .

**Стадия D:** Бензил 4-[5-[(1R)-1-аминоэтил]-2-метокси-фенил]тиофен-2-карбоксилат

Применение Общей методики 4 с бензил 4-[5-[(1R)-1-[(S)-*трет*-бутилсульфинил]амино]этил]-2-метокси-фенил]тиофен-2-карбоксилатом (1,22 г, 2,59 ммоль) дает бензил 4-[5-[(1R)-1-аминоэтил]-2-метокси-фенил]тиофен-2-карбоксилат (675 мг, 71%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,15 (д,  $J=1,0$ , 1H), 7,83 (д,  $J=1,0$ , 1H), 7,46-7,43 (м, 3H), 7,39-7,38 (м, 2H), 7,34-7,33 (м, 1H), 7,28 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,95 (д,  $J=8,0$ , 1H), 5,36 (шс, 2H), 4,13 (кв,  $J=7,0$ , 1H), 3,86 (с, 3H), 1,63 (шс, 2H), 1,39 (д,  $J=7,0$ , 3H).

**Стадия Е:** Бензил 4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоксилат

Применение Общей методики 1 с бензил 4-[5-[(1R)-1-аминоэтил]-2-метокси-фенил]тиофен-2-карбоксилатом (141 мг, 384 мкмоль) и гидрохлоридом 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (99 мг, 422 мкмоль) (Пример 21, Стадия В) дает бензил 4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоксилат (174 мг, 78%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,49$ ,  $m/z=583,0$  [M-H] $^-$ .

**Стадия F:** 4-[2-Метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоновая кислота

Применение Общей методики 5 с бензил 4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоксилатом (174 мг, 298 мкмоль) и гидроксидом палладия, 20% на угле (30 мг) дает 4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоновую кислоту (107 мг, 73%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=0,50$ ,  $m/z=494,7$  [M+H] $^+$ .

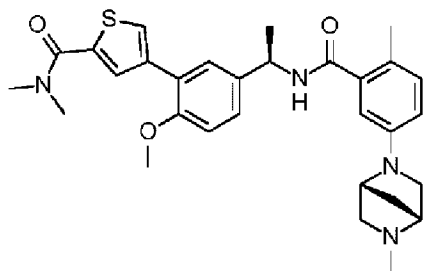
**Стадия G:** 4-[2-Метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-

ил)бензоил]амино]этил]фенил]-N,N-диметил-тиофен-2-карбоксамид

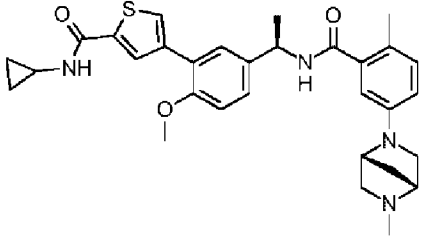
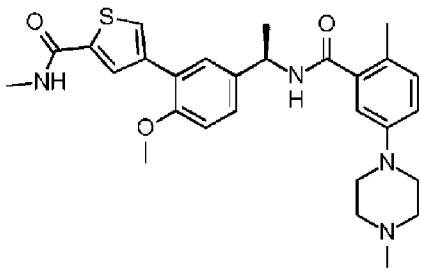
Применение Общей методики 1 с 4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоновой кислотой (50 мг, 101 мкмоль) и диметиламином (2М в ТГФ, 253 мкл) дает 4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-N,N-диметил-тиофен-2-карбоксамид (26 мг, 47%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,59 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,91 (шс, 1H), 7,76 (шс, 1H), 7,59 (д,  $J=2,0$ , 1H), 7,33 (дд,  $J=8,5$ , 2,0, 1H), 7,09 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,06 (д,  $J=8,0$ , 1H), 6,90 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,83 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,12 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,84 (с, 3H), 3,13 (шс, 6H), 3,09-3,08 (м, 4H), 2,43-2,42 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,44 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,38$ ,  $m/z=520,0$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

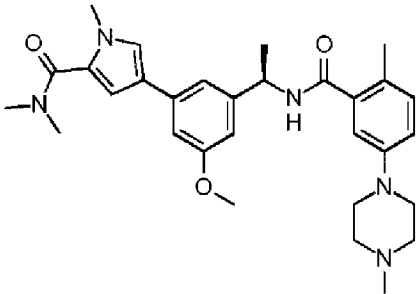
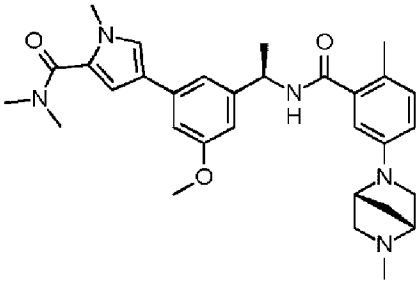
### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной 4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-N,N-диметил-тиофен-2-карбоксамиду (Пример 285), с применением требуемого коммерчески доступного гетероцикла на Стадии А, требуемой карбоновой кислоты - получают по методике, аналогичной гидрохлориду 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (Пример 21, Стадия В) - на Стадии Е и требуемого коммерчески доступного амина на Стадии G.

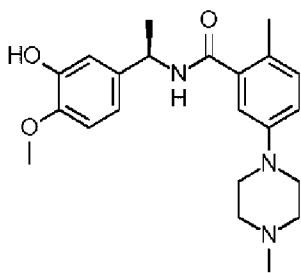
| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 286    |  | <p><b>4-[2-Метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензоил]амино]этил]фенил]-N,N-диметил-тиофен-2-карбоксамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8,57 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,90 (д, <math>J=1,0</math>, 1H), 7,77 (д, <math>J=1,0</math>, 1H), 7,60 (д, <math>J=2,0</math>, 1H), 7,33 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,0, 1H), 7,08 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,98 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 6,53 (дд, <math>J=8,0</math>, 2,5, 1H), 6,46 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,12 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,37 (шс, 1H), 3,32 (с, 6H), 3,26 (дд, <math>J=9,0</math>, 2,0, 1H), 3,11 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,70 (дд, <math>J=9,5</math>, 2,0, 1H), 2,43 (д, <math>J=9,0</math>, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,83 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,72 (шд, <math>J=9,0</math>, 1H), 1,43 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,71</math>, <math>m/z=532,0</math> <math>[\text{M}-\text{H}]^-</math>.</p> |



|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 287 |    | <p><b><i>N</i>-Циклопропил-4-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензоил]амино]этил]фенил]тиофен-2-карбоксамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,58 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,54 (д, <i>J</i>=3,5, 1H), 8,07 (шс, 1H), 7,90 (шс, 1H), 7,54 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 7,34 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,0, 1H), 7,09 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,98 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,53 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,45 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,11 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 4,21 (шс, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,40 (м, 1H), 3,27 (шд, <i>J</i>=8,5, 1H), 3,11 (шд, <i>J</i>=9,0, 1H), 2,81-2,80 (м, 1H), 2,70-2,69 (м, 1H), 2,45-2,44 (м, 1H), 2,24 (шс, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,84 (шд, <i>J</i>=9,0, 1H), 1,72 (шд, <i>J</i>=9,0, 1H), 1,44 (д, <i>J</i>=7,0, 3H), 0,71-0,70 (м, 2H), 0,59-0,58 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,73, <i>m/z</i>=544,0 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |
| 288 |  | <p><b>4-[2-Метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-<i>N</i>-метил-тиофен-2-карбоксамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,60 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,55 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 7,34 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,0, 1H), 7,09 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,04 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,90 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,5, 1H), 6,83 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,12 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,70 (м, 4H), 2,79 (д, <i>J</i>=4,5, 3H), 2,44-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,45 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,31, <i>m/z</i>=505,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                                                                                                                                                                                                                       |

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 289 |    | <p><b>4-[3-Метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]-N,N,1-триметил-пиррол-2-карбоксамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,60 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 7,37 (шс, 1H), 7,17 (шс, 1H), 7,07 (д, <i>J</i>=8,5, 1H), 6,97 (шс, 1H), 6,91 (дд, <i>J</i>=8,5, 2,0, 1H), 6,85 (д, <i>J</i>=2,0, 1H), 6,77-6,76 (м, 2H), 5,09 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,10-3,09 (м, 10H), 2,44-2,43 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,43 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,33, <i>m/z</i>=516,9 [M-H]<sup>-</sup>.</p>                                                                                                                                                                                                                                             |
| 290 |  | <p><b>4-[3-Метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензоил]амино]этил]фенил]-N,N,1-триметил-пиррол-2-карбоксамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,57 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,36 (д, <i>J</i>=1,5, 1H), 7,18 (шс, 1H), 6,99 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,97-6,96 (м, 1H), 6,77-6,76 (м, 2H), 6,55 (дд, <i>J</i>=8,0, 2,5, 1H), 6,49 (д, <i>J</i>=2,5, 1H), 5,08 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 4,24 (шс, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,38 (шс, 1H), 3,29 (шдд, <i>J</i>=9,0, 2,0, 1H), 3,14 (шд, <i>J</i>=9,0, 1H), 3,08 (шс, 6H), 2,72 (дд, <i>J</i>=9,5, 1,5, 1H), 2,45 (д, <i>J</i>=9,5, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,84 (шд, <i>J</i>=9,0, 1H), 1,73 (шд, <i>J</i>=9,0, 1H), 1,43 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,67, <i>m/z</i>=529,0 [M-H]<sup>-</sup>.</p> |

**Пример 291:** *N*-[(1R)-1-(3-Гидрокси-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** (NE)-*N*-[(3-Гидрокси-4-метокси-фенил)метилден]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

Смесь 3-гидрокси-4-метокси-бензальдегида (1,00 г, 6,57 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (797 мг, 6,57 ммоль), *n*-толуолсульфоната пиридиния (83 мг, 329 мкмоль), MgSO<sub>4</sub> (1,58 г, 13,2 ммоль) и сульфата меди (II) (2,10 г, 13,2 ммоль) в хлороформе (20 мл) нагревают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь оставляют охлаждаться, затем фильтруют через слой Целита. Твердое вещество отфильтровывают и затем по очереди промывают ДХМ (2×30 мл) и водой (2×20 мл). Фильтрат сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Очистку проводят растиранием с 50% петролейным эфиром в ДХМ, с получением (NE)-*N*-[(3-гидрокси-4-метокси-фенил)метилден]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (1,32 г, 79%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,04, *m/z*=254,5 [M - H]<sup>-</sup>.

**Стадия В:** (NE)-*N*-[[3-[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]метилден]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

(NE)-*N*-[(3-Гидрокси-4-метокси-фенил)метилден]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (1,32 г, 5,17 ммоль) растворяют в ДХМ (50 мл), затем добавляют *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (1,17 г, 7,75 ммоль) и имидазол (1,06 г, 15,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при КТ, затем гасят насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl. Органический слой затем отделяют, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме с получением (NE)-*N*-[[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]метилден]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (1,90 г, 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=4,93, *m/z*=370,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия С:** *N*-[(1R)-1-[3-[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

(NE)-*N*-[[3-[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]метилден]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (1,90 г, 5,14 ммоль) растворяют в ТГФ (50 мл), затем охлаждают до -30°C под азотом. Раствор бромида метилмагния (3М, 5,14 мл) затем добавляют по каплям. Затем перемешивание продолжают при -30°C в течение 1 часа, затем температуру медленно повышают в течение 3 часов. Смесь затем гасят при 0°C с применением насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl, затем смесь оставляют нагреваться до КТ. Продукт затем экстрагируют в этилацетат (80 мл), и органический слой затем сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают КФХ (элюируя 0-100% этилацетатом в петролейном эфире) с получением *N*-[(1R)-1-[3-[*трет*-

бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (850 мг, 43%). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=4,93$ ,  $m/z=370,6$   $[M+H]^+$ .

**Стадия D:** (1R)-1-[3-[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]этанамин

Применение Общей методики 4 с *N*-[(1R)-1-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамидом (850 мг, 2,20 ммоль) дает смесь желаемого продукта плюс десилилированного побочного продукта. Повторная обработка неочищенного продукта со Стадии В дает (1R)-1-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]этанамин (1,00 г, 95%) в виде желтой камеди, которую используют сразу на Стадии Е.

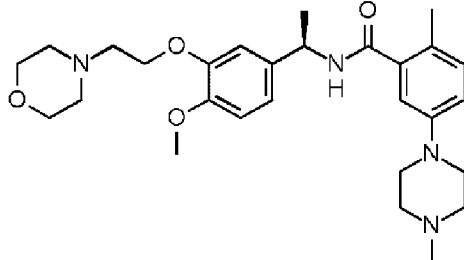
**Стадия Е:** *N*-[(1R)-1-[3-[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 1 с (1R)-1-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]этанамин (1,00 г, 3,55 ммоль) и гидрохлоридом 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (916 мг, 3,91 ммоль) (Пример 10, Стадия В) дает *N*-[(1R)-1-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (950 мг, 54%). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=4,24$ ,  $m/z=498,8$   $[M+H]^+$ .

**Стадия F:** *N*-[(1R)-1-(3-Гидрокси-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 4 с *N*-[(1R)-1-[3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (950 мг, 1,91 ммоль) дает *N*-[(1R)-1-(3-гидрокси-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (450 мг, 61%) в виде бесцветного твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,86 (с, 1H), 8,53-8,46 (м, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 6,93-6,80 (м, 4H), 6,78-6,73 (м, 1H), 5,05-4,91 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,15-3,05 (м, 4H), 2,47-2,42 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,37 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=2,78$ ,  $m/z=384,7$   $[M+H]^+$ .

**Пример 292:** *N*-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(2-морфолиноэтокси)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

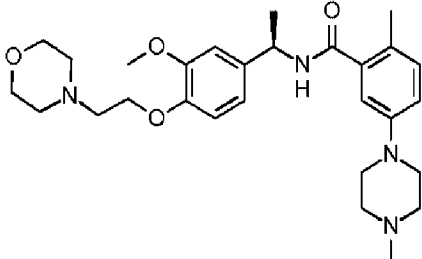


*N*-[(1R)-1-(3-Гидрокси-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (70 мг, 182 мкмоль) (Пример 291), карбонат калия (53 мг, 383 мкмоль) и 4-(2-хлорэтил)морфолин (37 мг, 200 мкмоль) добавляют к ацетонитрилу (5 мл) и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 3 часов. Реакцию гасят водой (60 мл), экстрагируют ДХМ (50 мл), сушат ( $MgSO_4$ ), фильтруют и растворитель удаляют в вакууме с получением желтой камеди. Очистка КФХ (элюируя 0-10% 7N  $NH_3/MeOH$  в этилацетате)

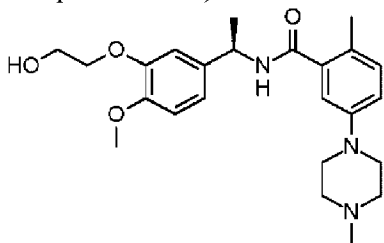
дает камедь, которую растирают с диэтиловым эфиром с получением твердого вещества, которое фильтруют с получением *N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(2-морфолиноэтокси)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (45 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26 (с, 1H), 7,08 (д, *J*=8,2, 1H), 6,97-6,82 (м, 4H), 5,86 (шд, *J*=7,9, 1H), 5,26 (квин, *J*=7,2, 1H), 4,15 (т, *J*=6,0, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,81-3,65 (м, 4H), 3,22-3,10 (м, 4H), 2,84 (т, *J*=6,1, 2H), 2,57 (тд, *J*=4,5, 9,5, 8H), 2,35 (с, 3H), 2,32-2,29 (м, 3H), 1,57 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,26 *m/z*=496,1 [M-H]<sup>-</sup>.

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-[4-метокси-3-(2-морфолиноэтокси)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 292), с применением указанного примера промежуточного соединения.

| Пример              | Структура                                                                          | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 293<br>(Пример 305) |  | <i>N</i> -[(1 <i>R</i> )-1-[3-Метокси-4-(2-морфолиноэтокси)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид<br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,11-7,04 (м, 1H), 6,94-6,91 (м, 2H), 6,90-6,84 (м, 3H), 5,88 (шд, <i>J</i> =8,1, 1H), 5,30-5,22 (м, 1H), 4,15 (т, <i>J</i> =6,1, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,76-3,70 (м, 4H), 3,19-3,11 (м, 4H), 2,84 (т, <i>J</i> =6,0, 2H), 2,61-2,57 (м, 4H), 2,56-2,52 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,58 (д, <i>J</i> =6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R <sub>T</sub> =2,42, <i>m/z</i> =497,8 [M+H] <sup>+</sup> . |

**Пример 294:** *N*-[(1*R*)-1-[3-(2-Гидроксиэтокси)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** *N*-[(1*R*)-1-[3-[*трет*-Бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

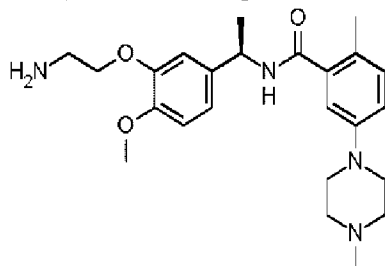
Раствор *N*-[(1*R*)-1-(3-гидрокси-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (60 мг, 156 мкмоль) (Пример 291), 2-бромэтокси-*трет*-бутилдиметилсилана (45 мг, 188 мкмоль) и карбоната калия (45 мг, 329 мкмоль) в ДМФ (10

мл) нагревают до 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой (70 мл), затем экстрагируют этилацетатом (70 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (60 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-50% MeOH в ДХМ) дает *N*-[(1R)-1-[3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (18 мг, 21%). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,51, *m/z*=541,1 [M-H]<sup>+</sup>.

**Стадия В:** *N*-[(1R)-1-[3-(2-Гидроксиэтокси)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 4 с *N*-[(1R)-1-[3-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтокси]-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (18 мг, 33 мкмоль) дает *N*-[(1R)-1-[3-(2-гидроксиэтокси)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (13 мг, 87%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (д, *J*=8,0, 1H), 7,07-7,04 (м, 2H), 6,93-6,87 (м, 3H), 6,83 (д, *J*=3,0, 1H), 5,05 (квин, *J*=7,0, 1H), 4,84 (т, *J*=5,5, 1H), 3,96 (тд, *J*=5,5, 2,0, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,72 (м, 2H), 3,10 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,39 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,25, *m/z*=426,9 [M-H]<sup>+</sup>.

**Пример 295:** дигидрохлорид *N*-[(1R)-1-[3-(2-аминоэтокси)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида



**Стадия А:** *трет*-Бутил *N*-[2-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенокси]этил]карбамат

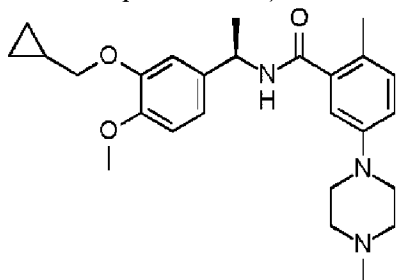
*N*-[(1R)-1-(3-Гидрокси-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (59 мг, 154 мкмоль) (Пример 291) растворяют в MeCN (10 мл), затем добавляют карбонат калия (64 мг, 462 мкмоль). Смесь затем перемешивают в течение 20 мин, затем добавляют *N*-вос-2-хлорэтиламин (30 мг, 169 мкмоль). Реакцию затем нагревают до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Реакцию затем охлаждают до КТ и разделяют между этилацетатом и водой. Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и концентрируют *в вакууме* с получением *трет*-бутил *N*-[2-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенокси]этил]карбамата (37 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,62, *m/z*=527,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия В:** дигидрохлорид *N*-[(1R)-1-[3-(2-аминоэтокси)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида

Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил *N*-[2-[2-метокси-5-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенокси]этил]карбаматом (37 мг, 70 мкмоль) дает дигидрохлорид *N*-[(1R)-1-[3-(2-аминоэтокси)-4-метокси-фенил]этил]-2-

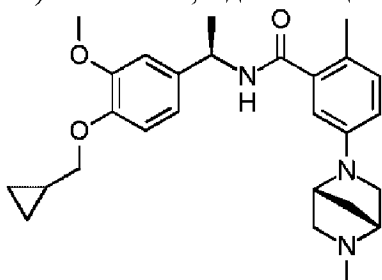
метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (32 мг, 82%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,31-11,00 (м, 1H), 8,77-8,70 (м, 1H), 8,64 (д,  $J=8,4$ , 1H), 8,25 (шс, 4H), 7,18-7,06 (м, 2H), 7,02-6,87 (м, 4H), 5,14-5,02 (м, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,22-4,13 (м, 2H), 3,55-3,36 (м, 4H), 3,13 (шс, 7H), 2,80 (д,  $J=4,4$ , 3H), 2,19 (с, 3H), 1,47-1,36 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=1,87$ ,  $m/z=427,8$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 296:** *N*-[(1R)-1-[3-(Циклопропилметокси)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



*N*-[(1R)-1-(3-Гидрокси-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (122 мг, 318 мкмоль) (Пример 291), карбонат калия (75 мг, 541 мкмоль) и (бромметил)циклопропан (47 мг, 350 мкмоль) добавляют к ДМФ (10 мл) и нагревают до  $70^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакцию гасят водой (100 мл), экстрагируют этилацетатом ( $2 \times 75$  мл), сушат и растворитель выпаривают с получением прозрачной жидкости. Очистка КФХ (элюируя 0-50% MeOH в этилацетате) дает *N*-[(1R)-1-[3-(циклопропилметокси)-4-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (14 мг, 9%) в виде не совсем белого кристаллического вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,53 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,06 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,60-7,59 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 3H), 6,82 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,04 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,79 (д,  $J=7,0$ , 1H), 3,75 (с, 3H), 3,10-3,09 (м, 4H), 2,45-2,44 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,38 (д,  $J=7,0$ , 3H), 1,24-1,23 (м, 1H), 0,56-0,55 (м, 2H), 0,30-0,29 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,47$ ,  $m/z=436,8$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**Пример 297:** *N*-[(1R)-1-[4-(Циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабисцикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид



**Стадия А:** 4-(Циклопропилметокси)-3-метокси-бензальдегид

4-Гидрокси-3-метокси-бензальдегид (5,00 г, 32,9 ммоль), карбонат калия (9,08 г, 65,7 ммоль) и (бромметил)циклопропан (3,51 мл, 36,15 ммоль) добавляют к ДМФ (50 мл) и нагревают до  $70^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакцию охлаждают до КТ и добавляют воду (200 мл) и полученное твердое вещество фильтруют и оставляют высыхать под вакуумом, что дает 4-(циклопропилметокси)-3-метокси-бензальдегид (6,27 г, 93%) в виде белого

кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,84 (с, 1H), 7,43-7,41 (м, 2H), 6,95 (д,  $J=8,0$ , 1H), 3,94 (м, 5H), 1,37 (м, 1H), 0,69 (м, 2H), 0,39 (м, 2H).

**Стадия В:** (NE, S)-*N*-[[4-(Циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]метилен]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

(S)-(-)-2-Метилпропан-2-сульфинамид (3,68 г, 30,4 ммоль) добавляют к раствору 4-(циклопропилметокси)-3-метокси-бензальдегида (6,27 г, 30,4 ммоль) и карбоната цезия (9,91 г, 30,4 ммоль) в ДХМ (300 мл) и реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение выходных дней. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до КТ. Добавляют воду (120 мл) и ДХМ (120 мл) и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют ДХМ (70 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*, что дает (NE, S)-*N*-[[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]метилен]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (3,02 г, 32%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,40 (с, 1H), 7,37 (д,  $J=1,5$ , 1H), 7,27 (дд,  $J=8,0$ , 2,0, 1H), 6,84 (д,  $J=8,0$ , 1H), 3,88-3,85 (м, 5H), 1,29 (м, 1H), 1,19 (с, 9H), 0,61 (м, 2H), 0,32 (м, 2H).

**Стадия С:** (S)-*N*-[(1R)-1-[4-(Циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид

Раствор бромида метилмагния (3,0 М, 14,18 мл) добавляют к раствору (NE, S)-*N*-[[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]метилен]-2-метил-пропан-2-сульфинамида (9,40 г, 30,4 ммоль) в ДХМ при 0°C, и реакционную смесь оставляют нагреваться до КТ и перемешивают в течение ночи. Осторожно добавляют смесь воды и насыщенного водного хлорида аммония (1:1, 150 мл), затем ДХМ (50 мл). Фазы разделяют и органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют *в вакууме*. Очистка КФХ (элюируя 0-100% этилацетат в диэтиловом эфире) дает (S)-*N*-[(1R)-1-[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамид (3,20 г, 32%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,86-6,80 (м, 3H), 4,45 (квд,  $J=6,5$ , 3,5, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,77 (д,  $J=7,0$ , 2H), 3,22 (д,  $J=2,5$ , 1H), 1,45 (д,  $J=6,5$ , 3H), 1,26 (м, 1H), 1,13 (с, 9H), 0,56 (м, 2H), 0,28 (м, 2H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,25$ ,  $m/z=324,6$  [M-H] $^-$ .

**Стадия D:** гидрохлорид (1R)-1-[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этанамина

Применение Общей методики 4 с (S)-*N*-[(1R)-1-[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]-2-метил-пропан-2-сульфинамидом (3,02 г, 9,28 ммоль) дает гидрохлорид (1R)-1-[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этанамина (2,20 г, 92%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,37 (шс, 3H), 7,20 (с, 1H), 6,97-6,93 (м, 2H), 4,31 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (м, 2H), 1,49 (д,  $J=7,0$ , 3H), 1,20 (м, 1H), 0,58 (м, 2H), 0,30 (м, 2H).

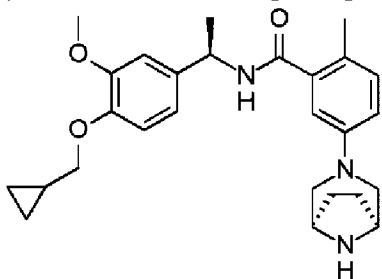
**Стадия E:** *N*-[(1R)-1-[4-(Циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазацикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид

Применение Общей методики 1 с 2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-



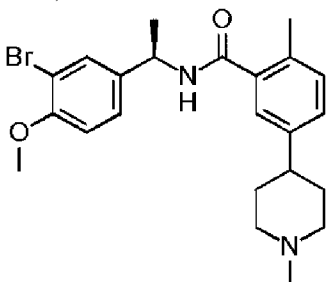
диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензойной кислотой (122 мг, 497 мкмоль) - получают по методике, аналогичной гидрохлориду 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (Пример 21, Стадия В) - и гидрохлоридом (1R)-1-[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этанамин (100 мг, 452 мкмоль) с очисткой КФХ (элюируя 0-100% MeOH в этилацетате) дает *N*-[(1R)-1-[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамид (89 мг, 42%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,52 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,03 (шс, 1H), 6,98 (д,  $J=8,0$ , 1H), 6,86 (шс, 2H), 6,54 (дд,  $J=8,0$ , 2,5, 1H), 6,46 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,06 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 4,24 (шс, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,75 (м, 2H), 3,39 (шс, 1H), 3,29 (д,  $J=9,0$ , 2,0, 1H), 3,13 (д,  $J=9,0$ , 1H), 2,75 (м, 1H), 2,45 (шд,  $J=9,0$ , 1H), 2,24 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,85 (шд,  $J=9,0$ , 1H), 1,73 (шд,  $J=9,0$ , 1H), 1,39 (д,  $J=7,0$ , 3H), 1,21 (м, 1H), 0,56 (м, 2H), 0,30 (кв,  $J=4,5$ , 2H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,85$ ,  $m/z=448,8$  [M-H] $^-$ .

**Пример 298:** *N*-[(1R)-1-[4-(Циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]-5-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-2-метил-бензамид



Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил (1R,5S)-3-[3-[(1R)-1-[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилатом (158 мг, 287 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-[(1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]бензамиду (Пример 296) - дает *N*-[(1R)-1-[4-(циклопропилметокси)-3-метокси-фенил]этил]-5-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-2-метил-бензамид (71 мг, 49%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,52 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,01 (м, 2H), 6,85 (м, 2H), 6,75 (дд,  $J=8,5$ , 2,5, 1H), 6,68 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,05 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,77 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,49 (шс, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,70 (шд,  $J=10,5$ , 2H), 2,14 (с, 3H), 1,67 (шс, 4H), 1,39 (д,  $J=7,0$ , 3H), 1,21 (м, 1H), 0,55 (м, 2H), 0,29 (м, 2H). ЖХ-МС:  $R_T=3,98$ ,  $m/z=448,9$  [M-H] $^-$ .

**Пример 299:** *N*-[(1R)-1-(3-Бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензамид



**Стадия А:** 2-Метил-5-(1-метил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)бензоат

Применение Общей методики 2 с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридином (4,49 г, 20 ммоль) и бензил 5-йод-2-метил-бензоатом (5,90 г, 17 ммоль) при 60°C в течение 2 часов дает бензил 2-метил-5-(1-метил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)бензоат (4,26 г, 79%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,59$ ,  $m/z=322,6$   $[M+H]^+$ .

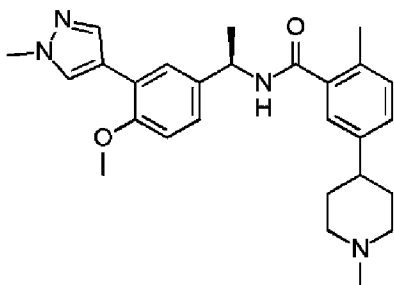
**Стадия В:** 2-Метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензойная кислота

Применение Общей методики 5 с гидроксидом палладия, 20% на угле (400 мг) и бензил 2-метил-5-(1-метил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)бензоатом (4,26 г, 13,3 ммоль) дает 2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензойную кислоту (2,10 г, 68%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,67 (д,  $J=1,5$ , 1H), 7,22 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,15 (д,  $J=7,5$ , 1H), 3,05-3,04 (м, 2H), 2,56-2,55 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,28-2,27 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 4H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=0,55$ ,  $m/z=232,6$   $[M-H]^-$ .

**Стадия С:** N-[(1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензамид

Применение Общей методики 1 с гидрохлоридом (1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этанамин (0,50 г, 1,88 ммоль) (Пример 180, Стадия С) и 2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензойной кислотой (481 мг, 2,06 ммоль) дает N-[(1R)-1-(3-бром-4-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензамид (184 мг, 21%) в виде не совсем белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,68 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,60 (д,  $J=2,0$ , 1H), 7,37 (дд,  $J=8,5$ , 2,0, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,14 (шс, 1H), 7,09 (д,  $J=8,5$ , 1H), 5,08 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,84 (с, 3H), 3,41 (шс, 2H), 3,00 (шс, 2H), 2,79 (шс, 3H), 2,53 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,96 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,41 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,32$ ,  $m/z=443,8/445,8$   $[M-H]^-$ .

**Пример 300:** N-[(1R)-1-[4-Метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензамид

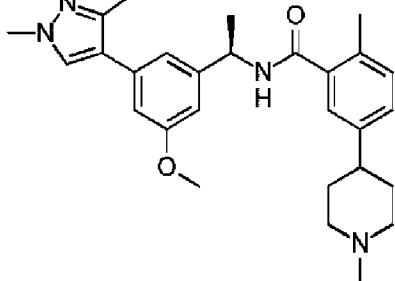
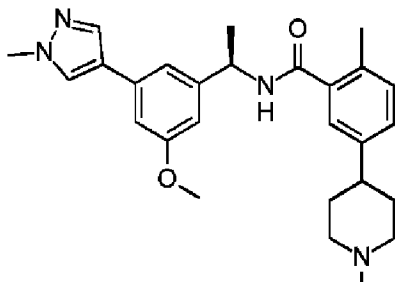


Применение Общей методики 1 с гидрохлоридом (1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этанамин (92 мг, 344 мкмоль) - получают по методике, аналогичной гидрохлориду (1R)-1-[2-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этанамин (Пример 239, Стадия D) - и 2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензойной кислотой (88 мг, 378 мкмоль) (Пример 299, Стадия В) с очисткой КФХ (элюируя 0-100% MeOH в ДХМ затем 1N  $NH_3$  в MeOH) дает N-[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензамид (73 мг, 45%) в виде белого кристаллического твердого

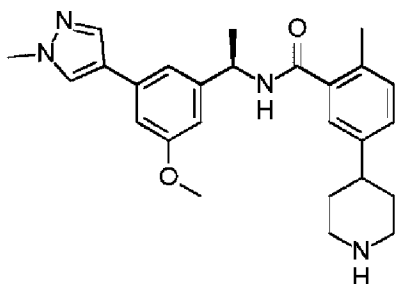
вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,61 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,08 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,62 (д,  $J=2,0$ , 1H), 7,22-7,18 (м, 2H), 7,16-7,14 (м, 2H), 7,03 (д,  $J=8,5$ , 1H), 5,11 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,86 (шд,  $J=11,0$ , 2H), 2,24 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,96 (тд,  $J=11,0$ , 2,0, 2H), 1,73-1,61 (м, 4H), 1,44 (д,  $J=7,0$ , 3H) ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,09$ ,  $m/z=445,9$   $[\text{M-H}]^-$ .

### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(1R)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензамиду (Пример 300).

| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 301    |   | <i>N</i> -[(1R)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензамид<br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,44 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,19-7,12 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,83 (шд, $J=7,9$ , 2H), 5,97 (шд, $J=7,9$ , 1H), 5,32 (т, $J=7,3$ , 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,00-2,91 (м, 2H), 2,50-2,40 (м, 7H), 2,31 (с, 3H), 2,09-1,96 (м, 2H), 1,86-1,68 (м, 4H), 1,61 (д, $J=6,7$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,90$ $m/z=459,9$ $[\text{M-H}]^-$ .              |
| 302    |  | <i>N</i> -[(1R)-1-[3-Метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил] этил]-2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензамид<br>$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ 8,65 (д, $J=8,0$ , 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,21-7,15 (м, 4H), 7,00 (шс, 1H), 6,82 (шс, 1H), 5,10 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,87 (шд, $J=11,0$ , 2H), 2,45 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,44 (д, $J=7,0$ , 1H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=3,97$ , $m/z=445,8$ $[\text{M-H}]^-$ . |

**Пример 303:** *N*-[(1R)-1-[3-Метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-пиперидил)бензамид



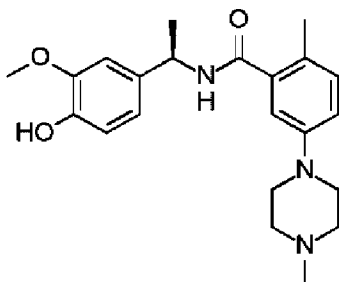
Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил 4-[3-[[*(1R)*-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]карбамоил]-4-метил-фенил]пиперидин-1-карбоксилатом (140 мг, 263 мкмоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(*1R*)-1-[4-метокси-3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(1-метил-4-пиперидил)бензамиду (Пример 300) - дает *N*-[(*1R*)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-пиперидил)бензамид (55 мг, 44%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,66 (шд,  $J=8,0$ , 1H), 8,12 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,21-7,15 (м, 4H), 7,00 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,11 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,57 (с, 1H), 3,02 (шд,  $J=12,0$ , 2H), 2,57-2,56 (м, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,68 (шд,  $J=12,0$ , 2H), 1,51-1,50 (м, 2H), 1,44 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,83$ ,  $m/z=431,8$  [M-H] $^-$ .

#### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной *N*-[(*1R*)-1-[3-метокси-5-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-пиперидил)бензамиду (Пример 303).

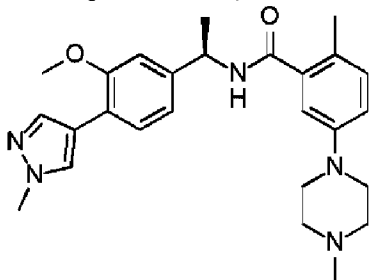
| Пример | Структура | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 304    |           | <p><i>N</i>-[(<i>1R</i>)-1-[3-(1,3-диметилпиразол-4-ил)-5-метокси-фенил]этил]-2-метил-5-(4-пиперидил)бензамид</p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,44 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,83 (шд, <math>J=4,9</math>, 2H), 5,97 (шд, <math>J=7,6</math>, 1H), 5,37-5,27 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,17 (шд, <math>J=11,6</math>, 2H), 2,72 (шт, <math>J=11,6</math>, 2H), 2,64-2,51 (м, 1H), 2,40 (с, 6H), 1,78 (шд, <math>J=12,5</math>, 2H), 1,68-1,54 (м, 5H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=5,28</math> <math>m/z=445,8</math> [M-H]<math>^-</math>.</p> |

**Пример 305:** *N*-[(*1R*)-1-(4-Гидрокси-3-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



Применение Общей методики 5 с гидроксидом палладия, 20% на угле (146 мг, 208 мкмоль) и *N*-[(1*R*)-1-(4-бензилокси-3-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (304 мг, 642 мкмоль) (Пример 184) дает *N*-[(1*R*)-1-(4-гидрокси-3-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (246 мг, 95%) в виде желтой пены.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10-7,03 (м, 1H), 6,93-6,81 (м, 5H), 5,89 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 5,25 (квин,  $J=7,2$ , 1H), 3,89 (с, 3H), 3,22-3,08 (м, 4H), 2,62-2,53 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,29 (м, 3H), 1,57 (д,  $J=7,2$ , 3H). ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=3,83$ ,  $m/z=384,7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 306:** *N*-[(1*R*)-1-[3-Метокси-4-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** [2-Метокси-4-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]трифторметансульфонат

*N*-[(1*R*)-1-(4-Гидрокси-3-метокси-фенил)этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (156 мг, 407 мкмоль) (Пример 305) растворяют в ДХМ (3,7 мл) и добавляют триэтиламин (227 мкл, 1,63 ммоль). Прозрачный желтый раствор охлаждают на ледяной бане и добавляют 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (174 мг, 488 мкмоль) одной порцией в виде твердого вещества. Смесь перемешивают на ледяной бане в течение 2 часов, затем оставляют нагреваться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь затем разделяют между ДХМ (50 мл) и водой (20 мл). Органический слой разделяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Очистка КФХ (элюируя 0-100% MeOH в этилацетате) дает [2-метокси-4-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]трифторметансульфонат (192 мг, 92%) в виде белой пены. ЖХ-МС (Способ А):  $R_T=4,41$ ,  $m/z=516,7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

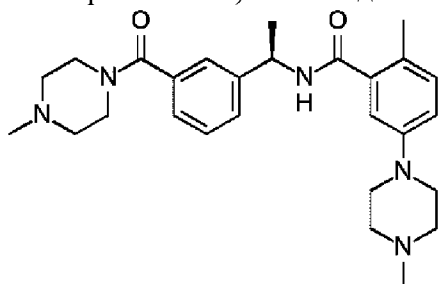
**Стадия В:** *N*-[(1*R*)-1-[3-Метокси-4-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 2 с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразолом (42 мг, 203 мкмоль) и [2-метокси-4-[(1*R*)-1-[[2-метил-5-(4-

метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]фенил]трифторметансульфонатом (95 мг, 184 мкмоль) при 60°C в течение 2 часов с очисткой КФХ (элюируя 0-100% MeOH в этилацетате) дает

*N*-[(1*R*)-1-[3-Метокси-4-(1-метилпиперазол-4-ил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (75 мг, 82%) в виде бежевой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (с, 1H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,08 (д, *J*=8,4, 1H), 6,98 (дд, *J*=2,7, 3,9, 2H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,90-6,84 (м, 1H), 6,84-6,80 (м, 1H), 5,99-5,93 (м, 1H), 5,36-5,30 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,20-3,12 (м, 4H), 2,59-2,51 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,61 (д, *J*=6,9, 3H). ЖХ-МС (Способ А): R<sub>T</sub>=3,05, *m/z*=448,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 307:** 2-Метил-*N*-[(1*R*)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** 1-[(1*R*)-1-(3-Бромфенил)этил]-2,5-диметил-пиррол

(1*R*)-1-(3-Бромфенил)этанамин (6,20 г, 31,0 ммоль), 2,5-гександион (5,31 г, 46,5 ммоль) и трифторметансульфонат скандия (457 мг, 929 мкмоль) перемешивают в течение ночи с получением коричневого вязкого раствора. Реакцию гасят 2*N* HCl (75 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×75 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают с получением черной жидкости. Ее очищают КФХ (элюируя 5% диэтиловым эфиром в петролейном эфире) с получением 1-[(1*R*)-1-(3-бромфенил)этил]-2,5-диметил-пиррола (4,30 г, 50%) в виде прозрачной жидкости. ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=4,68; *m/z*=не видно [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия В:** 3-[(1*R*)-1-(2,5-диметилпиррол-1-ил)этил]бензойная кислота

1-[(1*R*)-1-(3-Бромфенил)этил]-2,5-диметил-пиррол (4,29 г, 15,4 ммоль) растворяют в ТГФ (40 мл) и охлаждают до -78°C под азотом. После охлаждения раствор *n*-бутиллития в гексане (1,9 М, 8,12 мл) медленно добавляют с получением красного раствора, смесь перемешивают в течение 10 мин затем гасят барботированием диоксида углерода через реакцию до получения бесцветного раствора. Смесь затем перемешивают в течение 10 минут, затем гасят 1*N* HCl (50 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают с получением 3-[(1*R*)-1-(2,5-диметилпиррол-1-ил)этил]бензойной кислоты (3,75 г, 100%) в виде оранжевой камеди. Ее используют на Стадии С сразу без очистки.

**Стадия С:** Бензил 3-[(1*R*)-1-(2,5-диметилпиррол-1-ил)этил]бензоат

3-[(1*R*)-1-(2,5-диметилпиррол-1-ил)этил]бензойную кислоту (3,75 г, 15,0 ммоль), карбонат калия (2,77 г, 20,0 ммоль) и бензилбромид (2,64 г, 15,0 ммоль) добавляют к ДМФ (40 мл) и перемешивают в течение 2 часов. Реакцию гасят водой (100 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×75 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают с получением

темной камеди. Очистка КФХ (элюируя 5-20% диэтиловым эфиром в петролейном эфире) дает твердое вещество, которое растирают с петролейным эфиром с получением твердого вещества, которое фильтруют с получением бензил 3-[(1R)-1-(2,5-диметилпиррол-1-ил)этил]бензоата (2,50 г, 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=4,80$ ;  $m/z=331,8$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия D:** Бензил 3-[(1R)-1-аминоэтил]бензоат

Бензил 3-[(1R)-1-(2,5-диметилпиррол-1-ил)этил]бензоат (2,30 г, 6,90 ммоль), гидрохлорид гидроксилamina (7,19 г, 103 ммоль) и триэтиламин (3,85 мл, 27,6 ммоль) добавляют к этанолу (40 мл) и воде (10 мл) и смесь нагревают при кипении с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакцию выпаривают до 50% объема, гасят 2N NaOH (50 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×75 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают с получением бензил 3-[(1R)-1-аминоэтил]бензоата (1,69 г, 67%) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,73$ ;  $m/z=254,6$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия E:** Бензил 3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]бензоат

Применение Общей методики 1 с бензил 3-[(1R)-1-аминоэтил]бензоатом (1,69 г, 6,62 ммоль) и гидрохлоридом 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (2,02 г, 8,61 ммоль) (Пример 21, Стадия В) дает бензил 3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]бензоат (2,20 г, 69%) в виде прозрачной камеди. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,90$ ,  $m/z=470,9$  [M-H]<sup>-</sup>.

**Стадия F:** 3-[(1R)-1-[[2-Метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]бензойная кислота

Применение Общей методики 5 с бензил 3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]бензоатом (2,00 г, 4,24 ммоль) и гидроксидом палладия, 20% на угле (119 мг, 848 мкмоль) дает 3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]бензойную кислоту (1,42 г, 87%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=0,53$ ,  $m/z=380,8$  [M-H]<sup>-</sup>.

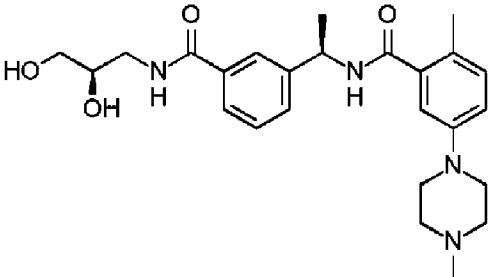
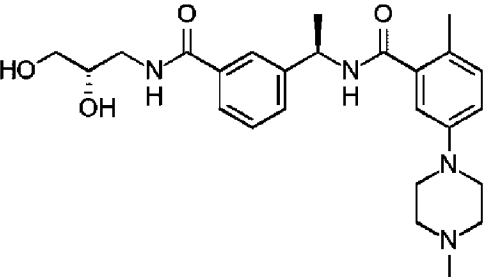
**Стадия G:** 2-Метил-*N*-[(1R)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 1 с 3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]бензойной кислотой (200 мг, 524 мкмоль) и *N*-метилпиперазином (78 мг, 786 мкмоль) дает 2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (210 мг, 86%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,35 (м, 3H), 7,30 (тд, *J*=1,4, 7,5, 1H), 7,08 (д, *J*=8,2, 1H), 6,92 (д, *J*=2,4, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 5,98 (шд, *J*=7,6, 1H), 5,33 (квин, *J*=7,2, 1H), 3,80 (шс, 2H), 3,55-3,36 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 4H), 2,62-2,53 (м, 4H), 2,55-2,35 (шм, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,33-2,29 (м, 6H), 1,59 (д, *J*=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,74$ ,  $m/z=462,9$  [M-H]<sup>-</sup>.

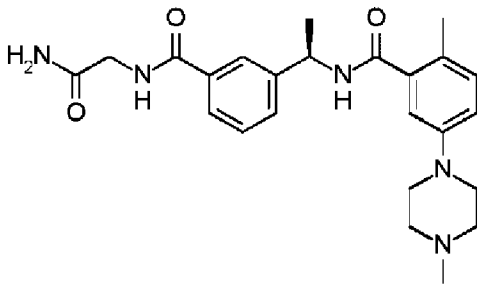
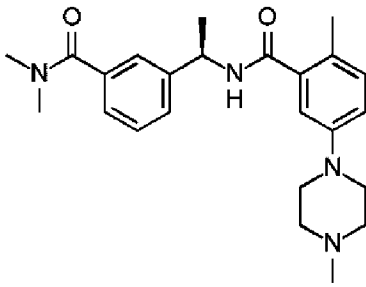
**Другие Примеры**

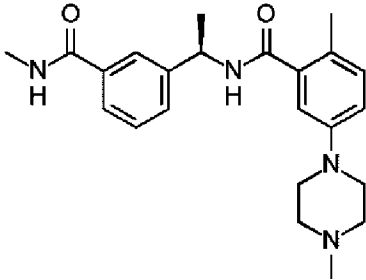
Следующие примеры получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример

307), с применением требуемого коммерчески доступного амина на Стадии G. Примеры, которые не являются твердым продуктом после Стадии G обрабатывают 6N HCl в пропан-2-оле, затем концентрируют и растирают с подходящим растворителем с получением продукта в виде гидрохлорида.

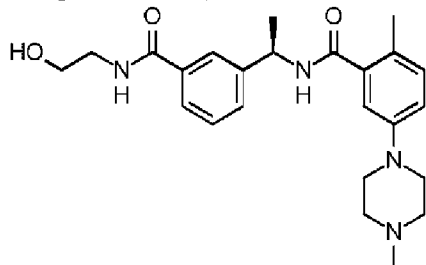
| Пример | Структура                                                                           | Название и аналитические данные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 308    |   | <p><b>Гидрохлорид <i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-[[[(2<i>R</i>)-2,3-дигидроксипропил]карбамоил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,74 (шд, <i>J</i>=7,9, 1H), 8,44 (шт, <i>J</i>=5,6, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (шд, <i>J</i>=7,6, 1H), 7,54 (шд, <i>J</i>=7,3, 1H), 7,48-7,37 (м, 1H), 7,12 (д, <i>J</i>=8,2, 1H), 7,03-6,92 (м, 2H), 5,15 (шт, <i>J</i>=7,3, 1H), 3,81 (шм, 2H), 3,72-3,57 (м, 1H), 3,48 (шм, 2H), 3,43-3,32 (м, 3H), 3,24-3,04 (м, 5H), 2,81 (д, <i>J</i>=4,3, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,46 (д, <i>J</i>=7,0, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <i>R</i><sub>T</sub>=2,68, <i>m/z</i>=453,9 [M-H]<sup>+</sup>.</p> |
| 309    |  | <p><b><i>N</i>-[(1<i>R</i>)-1-[3-[[[(2<i>S</i>)-2,3-дигидроксипропил]карбамоил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,70 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 8,38 (т, <i>J</i>=5,5, 1H), 7,90 (шс, 1H), 7,72 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,54 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 7,43 (т, <i>J</i>=7,5, 1H), 7,06 (д, <i>J</i>=8,0, 1H), 6,90 (дд, <i>J</i>=8,0, 3,0, 1H), 6,87 (д, <i>J</i>=3,0, 1H), 5,14 (квин, <i>J</i>=7,0, 1H), 4,83 (д,</p>                                                                                                                                                                                                |



|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     | <p><math>J=5,0</math>, 1H), 4,58 (т, <math>J=6,0</math>, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,41 (м, 1H), 3,35 (т, <math>J=5,5</math>, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,11 (м, 4H), 2,45 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,45 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=2,72</math>, <math>m/z=453,9</math> <math>[M-H]^+</math>.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 310 |   | <p><b>Гидрохлорид N-[(1R)-1-[3-[(2-амино-2-оксо-этил)карбамоил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,76 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 8,72-8,65 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (д, <math>J=7,6</math>, 1H), 7,56 (д, <math>J=7,6</math>, 1H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,12 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 7,02-6,92 (м, 2H), 5,15-5,06 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 4H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,18-3,06 (м, 4H), 2,80 (д, <math>J=4,9</math>, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,46 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=2,68</math>, <math>m/z=436,8</math> <math>[M-H]^+</math>.</p> |
| 311 |  | <p><b>N-[(1R)-1-[3-(диметилкарбамоил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b></p> <p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,67 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,40 (т, <math>J=7,5</math>, 1H), 7,26 (дт, <math>J=7,5</math>, 1,5, 1H), 7,06 (д, <math>J=8,0</math>, 1H), 6,91 (дд, <math>J=8,5</math>, 2,5, 1H), 6,85 (д, <math>J=2,5</math>, 1H), 5,14 (квин, <math>J=7,0</math>, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,99 (шс, 3H), 2,91 (шс, 3H), 2,45 (м, 4H), 2,22 (с, 3H),</p>                                                                                                                                                         |

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                    | 2,15 (с, 3H), 1,44 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=2,91$ , $m/z=407,8$ [M-H] <sup>-</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 312 |  | <b>2-Метил-<i>N</i>-[(1R)-1-[3-(метилкарбамоил)фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид</b><br><sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,37 (д, $J=8,0$ , 1H), 8,42 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69 (д, $J=8,0$ , 1), 7,53 (д, $J=7,5$ , 1H), 7,42 (т, $J=7,5$ , 1H), 7,08 (д, $J=7,5$ , 1H), 6,93 (дд, $J=8,5$ , 3,0, 1H), 6,90 (д, $J=3,0$ , 1H), 5,14 (квин, $J=7,0$ , 1H), 3,20 (м, 4H), 2,79 (д, $J=4,5$ , 3H), 2,74 (м, 4H), 2,44 (шс, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,45 (д, $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В): $R_T=2,94$ , $m/z=393,8$ [M-H] <sup>-</sup> . |

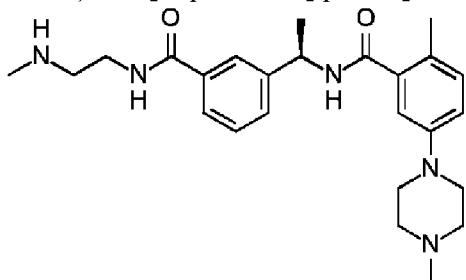
**Пример 313:** *N*-[(1R)-1-[3-(2-Гидроксиэтилкарбамоил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



Применение      Общей      методики      4      с      *N*-[(1R)-1-[3-[2-*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтилкарбамоил]фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамидом (120 мг, 223 мкмоль) - получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 307) - дает *N*-[(1R)-1-[3-(2-гидроксиэтилкарбамоил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (41 мг, 41%) в виде белого кристаллического твердого

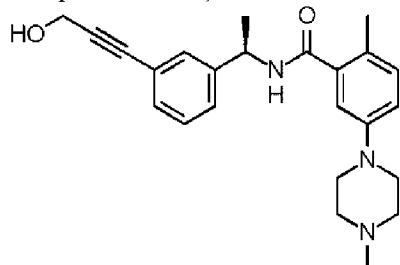
вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,63 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,35 (т,  $J=5,5$ , 1H), 7,84 (шс, 1H), 7,66 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,48 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,36 (т,  $J=7,5$ , 1H), 7,00 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,84 (дд,  $J=8,0$ , 2,5, 1H), 6,81 (д,  $J=2,5$ , 1H), 5,08 (квин,  $J=7,0$ , 1H), 4,67 (т,  $J=5,5$ , 1H), 3,46 (кв,  $J=5,5$ , 2H), 3,28 (пик закрыт растворителем, должен быть 2H), 3,05 (м, 4H), 2,40 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,39 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,72$ ,  $m/z=423,9$  [M-H] $^-$ .

**Пример 314:** дигидрохлорид 2-метил-N-[(1R)-1-[3-[метил-2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида



Применение Общей методики 5 с бензил *N*-метил-*N*-[2-[метил-3-[(1R)-1-[[2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоил]амино]этил]бензоил]амино]этил]карбаматом (300 мг, 512 мкмоль) - получают по методике, аналогичной 2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамиду (Пример 307) - и гидроксидом палладия, 20% на угле (21 мг, 154 ммоль) дает желтую камедь. Камедь растворяют в MeOH (3 мл), туда добавляют диэтиловый эфир с получением мутного раствора. Добавляют 6,0 N HCl в пропан-2-ол (0,3 мл) с получением смолистого твердого вещества, которое перемешивают под азотом в течение 1 часа и затем фильтруют под азотом с получением гидрохлорида 2-метил-*N*-[(1R)-1-[3-[метил-2-(метиламино)этил]карбамоил]фенил]этил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (240 мг, 89%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,24 (шс, 1H), 8,74 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 7,65-7,52 (м, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,42 (шд,  $J=4,0$ , 2H), 7,12 (д,  $J=8,5$ , 1H), 6,99 (дд,  $J=2,6$ , 8,4, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,14 (шт,  $J=7,3$ , 1H), 4,95 (шс, 3H), 3,87-3,70 (м, 4H), 3,53-3,44 (м, 2H), 3,20-3,09 (м, 6H), 2,92 (с, 3H), 2,80 (д,  $J=4,6$ , 3H), 2,18 (с, 3H), 1,46 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,09$ ,  $m/z=450,9$  [M-H] $^-$ .

**Пример 315:** *N*-[(1R)-1-[3-(3-Гидроксипроп-1-инил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид



**Стадия А:** *N*-[(1R)-1-(3-Бромфенил)этил]-1,1-дифенил-метанимин

Бензофенонимин (2,61 г, 14,4 ммоль) добавляют к раствору (1R)-1-(3-бромфенил)этанамина (2,94 г, 14,7 ммоль) в ДХМ (65 мл) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 48 часов. Реакцию концентрируют в вакууме, затем

добавляют воду (75 мл) и петролейный эфир (75 мл). Фазы разделяют, и органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (75 мл), сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и фильтруют. Растворитель удаляют *в вакууме*, и очистка КФХ (элюируя 0-10% этилацетат в петролейном эфире) дает *N*-[(1*R*)-1-(3-бромфенил)этил]-1,1-дифенил-метанимин (3,37 г, 63%) в виде бледно-желтого масла которое отверждается при выстаивании с получением белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (м, 2H), 7,52-7,45 (м, 4H), 7,39-7,32 (м, 4H), 7,28 (м, 1H), 7,16 (т,  $J=8,0$ , 1H), 7,11 (м, 2H), 4,49 (кв,  $J=6,5$ , 1H), 1,44 (д,  $J=6,5$ , 3H).

**Стадия В:** 3-[3-[(1*R*)-1-(Бензгидрилиденамино)этил]фенил]проп-2-ин-1-ол

*N*-[(1*R*)-1-(3-Бромфенил)этил]-1,1-дифенил-метанимин (0,50 г, 1,37 ммоль), пропаргиловый спирт (115,42 мг, 2,06 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (96,3 мг, 137 мкмоль) добавляют в пиперидин (5 мл) и перемешивают при 70°C в течение 1 часа с получением черного раствора. Смесь выпаривают досуха, гасят водой (50 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и растворитель выпаривают с получением черной камеди. Очистка КФХ (элюируя 40-60% диэтиловым эфиром в петролейном эфире) дает 3-[3-[(1*R*)-1-(бензгидрилиденамино)этил]фенил]проп-2-ин-1-ол (180 мг, 39%) в виде желтой камеди. Его используют сразу на Стадии С.

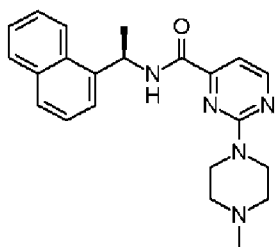
**Стадия С:** 3-[3-[(1*R*)-1-Аминоэтил]фенил]проп-2-ин-1-ол

3-[3-[(1*R*)-1-(Бензгидрилиденамино)этил]фенил]проп-2-ин-1-ол (180 мг, 530 мкмоль) добавляют в ТГФ (5 мл) и 5*N* водн. хлороводород (5 мл) и перемешивают в течение ночи. Смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (50 мл). Водный слой подщелачивают до pH 11 твердым КОН, экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и растворитель выпаривают с получением желтой камеди. Ее пропускают через СКО колонку, элюируя MeOH и затем 3,5*N*  $\text{NH}_3$  в MeOH с получением 3-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]фенил]проп-2-ин-1-ола (52 мг, 56%) в виде желтой камеди. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,35$ ,  $m/z=176,4$   $[\text{M-H}]^-$ .

**Стадия Д:** *N*-[(1*R*)-1-[3-(3-гидроксипроп-1-инил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид

Применение Общей методики 1 с 3-[3-[(1*R*)-1-аминоэтил]фенил]проп-2-ин-1-олом (52 мг, 295 мкмоль) и гидрохлоридом 2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (80 мг, 295 мкмоль) (Пример 21, Стадия В) дает *N*-[(1*R*)-1-[3-(3-гидроксипроп-1-инил)фенил]этил]-2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (43 мг, 37%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (с, 1H), 7,35-7,28 (м, 3H), 7,08 (д,  $J=8,2$ , 1H), 6,93 (д,  $J=2,4$ , 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 5,97 (шд,  $J=8,2$ , 1H), 5,28 (квин,  $J=7,2$ , 1H), 4,48 (с, 2H), 3,25-3,07 (м, 4H), 2,58 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,62-1,43 (м, 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,86$ ,  $m/z=390,8$   $[\text{M-H}]^-$ .

**Пример 316:** 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид гидрохлорид



**Стадия А:** 2-Метилсульфинил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид

2-Метилсульфанил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид (1,42 г, 4,39 ммоль) - получают по методике, аналогичной *N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - добавляют в ДХМ (20 мл). Туда медленно добавляют 3-хлорпербензойную кислоту (909 мг, 5,27 ммоль) и смесь перемешивают в течение 20 мин. Смесь выпаривают так, чтобы удалить большую часть ДХМ, разбавляют диэтиловым эфиром и затем гасят насыщ. водн. раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (50 мл). Его затем экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и растворитель удаляют в вакууме с получением 2-метилсульфинил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамида (1,37 г, 92%) в виде белой пены. ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=2,98$ ,  $m/z=338,5$  [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^+$ .

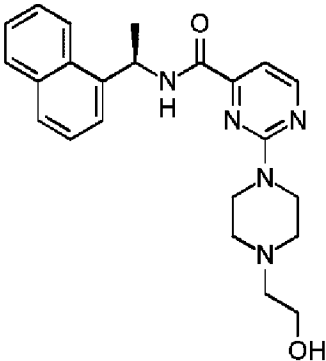
**Стадия В:** 2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид

2-Метилсульфинил-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид (145 мг, 427 мкмоль) и *N*-метилпиперазин (171 мг, 1,71 ммоль) добавляют в ДМФ и нагревают при 60°C в течение 2 часов. Реакцию гасят водой (50 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×60 мл), сушат ( $\text{MgSO}_4$ ) и растворитель выпаривают с получением желтой камеди. Очистка КФХ (элюируя этилацетатом и затем 20% MeOH в этилацетате) дает слегка желтую камедь/пену. Ее растворяют в диэтиловом эфире (20 мл), затем добавляют 4*N* HCl в 1,4-диоксане (25 мг, 692 мкмоль) с получением твердого вещества, которое перемешивают и фильтруют под азотом с получением 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамида (134 мг, 94%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,13 (шд,  $J=8,5$ , 1H), 8,65 (д,  $J=4,9$ , 1H), 8,20 (д,  $J=8,5$ , 1H), 7,96 (д,  $J=7,6$ , 1H), 7,91-7,81 (м, 1H), 7,66 (д,  $J=7,0$ , 1H), 7,62-7,47 (м, 3H), 7,24 (д,  $J=4,6$ , 1H), 6,04-5,92 (м, 1H), 5,04-4,81 (м, 2H), 3,50 (шд,  $J=11,6$ , 2H), 3,46-3,32 (м, 2H), 3,06 (шд,  $J=12,2$ , 2H), 2,80 (шд,  $J=4,0$ , 3H), 1,69 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,66$ ,  $m/z=374,7$  [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^+$ .

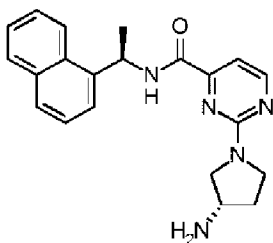
### Другие Примеры

Следующие примеры получают по методике, аналогичной гидрохлориду 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамида (Пример 316), с применением требуемого коммерчески доступного вторичного амина.

| Пример | Структура | Название и аналитические данные |
|--------|-----------|---------------------------------|
|--------|-----------|---------------------------------|

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 317 |  | <p><b>гидрохлорид 2-[4-(2-гидроксиэтил) пиперазин-1-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид</b></p> <p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (500 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,12 (д, <math>J=8,5</math>, 1H), 8,65 (д, <math>J=4,9</math>, 1H), 8,21 (д, <math>J=8,2</math>, 1H), 7,96 (д, <math>J=7,3</math>, 1H), 7,91-7,81 (м, 1H), 7,66 (д, <math>J=7,0</math>, 1H), 7,63-7,47 (м, 3H), 7,23 (д, <math>J=4,6</math>, 1H), 6,04-5,92 (м, 1H), 4,89 (шс, 2H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,63-3,57 (м, 4H), 3,52-3,43 (м, 2H), 3,22 (кв, <math>J=5,0</math>, 2H), 3,17-3,08 (м, 2H), 1,69 (д, <math>J=7,0</math>, 3H). ЖХ-МС (Способ В): <math>R_T=3,77</math>, <math>m/z=404,7</math> [M-H].</p> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

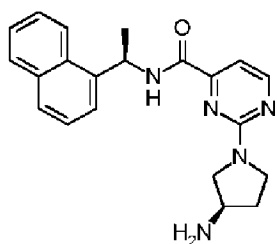
**Пример 318:** 2-[(3S)-3-Аминопирролидин-1-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид



Применение Общей методики 4 с *трет*-бутил N-[(3S)-1-[4-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбаматом (150 мг, 325 мкмоль) - получают по методике, аналогичной гидрохлориду 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамида (Пример 312) - дает 2-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамид (52 мг, 42%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

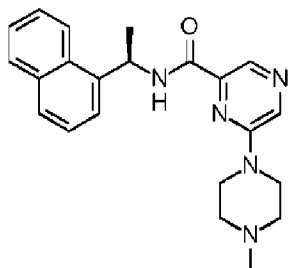
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=8,0$ , 1H), 8,53 (д,  $J=5,0$ , 1H), 8,20 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,97 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,86 (д,  $J=8,0$ , 1H), 7,65 (д,  $J=7,5$ , 1H), 7,60-7,50 (м, 3H), 7,05 (д,  $J=5,0$ , 1H), 5,94 (квин,  $J=7,5$ , 1H), 3,75 (шс, 1H), 3,60 (м, 2H), 3,57 (м, 1H), 3,24 (шс, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,88 (шс, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,67 (д,  $J=7,0$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,80$ ,  $m/z=360,7$  [M-H].

**Пример 319:** гидрохлорид 2-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксамида



*трет*-Бутил N-[(3R)-1-[4-[[[(1R)-1-(1-нафтил)этил]карбамоил]пиримидин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамат (270 мг, 585 мкмоль) - получают по методике, аналогичной гидрохлориду 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксиамида (Пример 312) -растворяют в диэтиловом эфире (1 мл), туда добавляют 6N HCl в пропан-2-оле (585 мкмоль) и смесь перемешивают в течение ночи с получением раствора полутвердого вещества. Добавляют воду (20 мл) и диэтиловый эфир (30 мл), и смесь перемешивают в течение 10 мин, органический слой дополнительно экстрагируют водой (20 мл). Объединенный водный слой подщелачивают до pH 10 твердым NaOH, его затем повторно экстрагируют диэтиловым эфиром (2×30 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель удаляют *в вакууме* с получением камеди. Ее растворяют в ДХМ/диэтиловом эфире, ее затем подкисляют 4N HCl в 1,4-диоксане с получением полутвердого вещества. Смесь выпаривают досуха с получением твердого вещества, которое суспендируют в диэтиловом эфире и фильтруют под азотом с получением гидрохлорида 2-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиримидин-4-карбоксиамида (185 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,90 (д, *J*=8,5, 1H), 8,59 (д, *J*=4,9, 1H), 8,19 (д, *J*=8,2, 1H), 7,97 (д, *J*=7,9, 1H), 7,91-7,81 (м, 1H), 7,66 (д, *J*=7,3, 1H), 7,61-7,48 (м, 3H), 7,15 (д, *J*=4,9, 1H), 6,01-5,90 (м, 1H), 4,36 (шс, 2H), 3,99-3,87 (м, 1H), 3,86-3,65 (м, 4H), 2,38-2,24 (м, 1H), 2,24-2,05 (м, 1H), 1,67 (д, *J*=6,7, 3H). ЖХ-МС (Способ В): R<sub>T</sub>=3,67 *m/z*=360,7 [M-H]<sup>+</sup>.

**Пример 320:** гидрохлорид 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиперазин-2-карбоксиамида



6-Хлор-N-[(1R)-1-(1-нафтил)этил]пиперазин-2-карбоксамид (279 мг, 895 мкмоль) - получают по методике, аналогичной N-[(1R)-1-(1-Нафтил)этил]-3-(1-пиперидил)бензамиду (Пример 1) - и N-метилпиперазин (269 мг, 2,68 ммоль) добавляют в ДМФ (5 мл) и нагревают при 60°C в течение 3 часов. Реакцию разбавляют водой (50 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл), сушат (MgSO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривают с получением желтой камеди. Его очищают КФХ (элюируя 0-20% MeOH в этилацетате) с получением светло-желтой камеди. Ее растворяют в диэтиловом эфире и затем 4N HCl в 1,4-диоксане

добавляют с получением светло-желтого твердого вещества, его перемешивают в течение 10 минут, затем фильтруют под азотом с получением гидрохлорида 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-*N*-[(1*R*)-1-(1-нафтил)этил]пиразин-2-карбоксамида (165 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,22 (шс, 1H), 8,99 (шд,  $J=8,5$ , 1H), 8,61 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,22 (шд,  $J=8,5$ , 1H), 7,96 (шд,  $J=7,9$ , 1H), 7,90-7,80 (м, 1H), 7,66 (шд,  $J=7,0$ , 1H), 7,63-7,47 (м, 3H), 6,08-5,91 (м, 1H), 4,78-4,54 (м, 2H), 3,50 (шд,  $J=11,3$ , 2H), 3,46-3,34 (м, 4H), 3,10 (шд,  $J=9,8$ , 3H), 1,68 (шд,  $J=6,4$ , 3H). ЖХ-МС (Способ В):  $R_T=3,43$   $m/z=374,6$   $[\text{M-H}]^-$ .

### Биологические данные

Соединения по изобретению тестируют в анализе ингибирования папаин-подобной протеазы для изучения механизма действия соединений. Результаты представлены как концентрация тестируемого образца, необходимая для ингибирования активности фермента на 50% (IC<sub>50</sub>). Соединения демонстрируют значения IC<sub>50</sub>, соответствующие сильному специфическому ингибированию тестируемой папаин-подобной протеазы.

Ингибирование функции фермента папаин-подобной протеазы проводят при 37°C в буфере с pH 7,5 (50 mM HEPES, 0,1 мг/мл BSA, 5 mM DTT), содержащем 60 нМ папаин-подобной протеазы, 50 мкМ Z-Arg-Leu-Arg-Gly-Gly-AMC (Z-RLRGG-AMC) и диапазоне концентраций соединения. Фермент, буфер и соединение-ингибитор инкубируют в течение 10 минут при 37°C перед добавлением Z-RLRGG-AMC. Флуоресценцию измеряют (возбуждение 355 нм, эмиссия 460 нм, усиление 800) с использованием микропланшетного ридера BMG LABTECH FLUOstar Omega каждую минуту в течение 30 минут. IC<sub>50</sub> определяют по среднему увеличению OD в минуту по сравнению с концентрацией соединения Log<sub>10</sub> с использованием GraphPad Prism.

Таблица 1а

| Пример | SARS-CoV-2<br>PLpro IC <sub>50</sub> (мкМ) | Пример | SARS-CoV-2<br>PLpro IC <sub>50</sub> (мкМ) | Пример | SARS-CoV-2<br>PLpro IC <sub>50</sub> (мкМ) | Пример | SARS-CoV-2<br>PLpro IC <sub>50</sub> (мкМ) | Пример | SARS-CoV-2<br>PLpro IC <sub>50</sub> (мкМ) |
|--------|--------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|--------|--------------------------------------------|
| 1      | F                                          | 33     | C                                          | 65     | A                                          | 97     | A                                          | 129    | B                                          |
| 2      | A                                          | 34     | C                                          | 66     | A                                          | 98     | A                                          | 130    | C                                          |
| 3      | F                                          | 35     | E                                          | 67     | A                                          | 99     | A                                          | 131    | F                                          |
| 4      | B                                          | 36     | A                                          | 68     | A                                          | 100    | A                                          | 132    | E                                          |
| 5      | F                                          | 37     | D                                          | 69     | C                                          | 101    | A                                          | 133    | B                                          |
| 6      | D                                          | 38     | D                                          | 70     | A                                          | 102    | A                                          | 134    | A                                          |
| 7      | F                                          | 39     | A                                          | 71     | A                                          | 103    | B                                          | 135    | -                                          |
| 8      | E                                          | 40     | A                                          | 72     | A                                          | 104    | B                                          | 136    | -                                          |



|    |   |    |   |    |   |     |   |     |   |
|----|---|----|---|----|---|-----|---|-----|---|
| 9  | B | 41 | B | 73 | A | 105 | B | 137 | F |
| 10 | E | 42 | A | 74 | A | 106 | B | 138 | F |
| 11 | A | 43 | A | 75 | A | 107 | B | 139 | D |
| 12 | B | 44 | A | 76 | A | 108 | A | 140 | C |
| 13 | C | 45 | A | 77 | A | 109 | C | 141 | F |
| 14 | F | 46 | A | 78 | A | 110 | F | 142 | F |
| 15 | C | 47 | A | 79 | A | 111 | A | 143 | D |
| 16 | B | 48 | B | 80 | A | 112 | A | 144 | C |
| 17 | B | 49 | A | 81 | A | 113 | D | 145 | E |
| 18 | D | 50 | A | 82 | E | 114 | B | 146 | A |
| 19 | A | 51 | A | 83 | B | 115 | A | 147 | B |
| 20 | B | 52 | A | 84 | D | 116 | C | 148 | F |
| 21 | A | 53 | A | 85 | C | 117 | B | 149 | E |
| 22 | B | 54 | C | 86 | A | 118 | A | 150 | E |
| 23 | A | 55 | A | 87 | A | 119 | E | 151 | F |
| 24 | C | 56 | A | 88 | A | 120 | A | 152 | E |
| 25 | D | 57 | A | 89 | B | 121 | A | 153 | D |
| 26 | E | 58 | A | 90 | A | 122 | B | 154 | A |
| 27 | A | 59 | C | 91 | A | 123 | A | 155 | A |
| 28 | E | 60 | B | 92 | A | 124 | A | 156 | A |
| 29 | B | 61 | A | 93 | A | 125 | A | 157 | A |
| 30 | C | 62 | A | 94 | A | 126 | A | 158 | B |
| 31 | B | 63 | A | 95 | A | 127 | E | 159 | F |
| 32 | B | 64 | A | 96 | C | 128 | A | 160 | E |

Таблица 1b

| Пример | SARS-CoV-2 PLpro<br>IC50 (мкМ) | Пример | SARS-CoV-2 PLpro<br>IC50 (мкМ) | Пример | SARS-CoV-2 PLpro<br>IC50 (мкМ) | Пример | SARS-CoV-2 PLpro<br>IC50 (мкМ) | Пример | SARS-CoV-2 PLpro<br>IC50 (мкМ) |
|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|--------|--------------------------------|
| 161    | D                              | 193    | E                              | 225    | C                              | 257    | A                              | 289    | A                              |
| 162    | A                              | 194    | E                              | 226    | C                              | 258    | A                              | 290    | A                              |
| 163    | B                              | 195    | A                              | 227    | A                              | 259    | A                              | 291    | B                              |

|     |   |     |   |     |   |     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|---|
| 164 | E | 196 | A | 228 | A | 260 | A | 292 | A |
| 165 | A | 197 | A | 229 | A | 261 | A | 293 | A |
| 166 | C | 198 | A | 230 | A | 262 | A | 294 | B |
| 167 | A | 199 | A | 231 | A | 263 | A | 295 | C |
| 168 | B | 200 | A | 232 | B | 264 | A | 296 | A |
| 169 | D | 201 | A | 233 | A | 265 | A | 297 | A |
| 170 | B | 202 | B | 234 | A | 266 | A | 298 | A |
| 171 | A | 203 | A | 235 | A | 267 | A | 299 | A |
| 172 | A | 204 | A | 236 | A | 268 | A | 300 | A |
| 173 | F | 205 | A | 237 | B | 269 | - | 301 | A |
| 174 | E | 206 | A | 238 | C | 270 | A | 302 | A |
| 175 | F | 207 | A | 239 | A | 271 | B | 303 | A |
| 176 | E | 208 | A | 240 | A | 272 | A | 304 | A |
| 177 | D | 209 | A | 241 | B | 273 | B | 305 | B |
| 178 | D | 210 | B | 242 | A | 274 | A | 306 | A |
| 179 | F | 211 | A | 243 | A | 275 | A | 307 | A |
| 180 | A | 212 | A | 244 | A | 276 | A | 308 | C |
| 181 | A | 213 | A | 245 | A | 277 | A | 309 | B |
| 182 | B | 214 | A | 246 | A | 278 | A | 310 | B |
| 183 | D | 215 | A | 247 | A | 279 | A | 311 | D |
| 184 | A | 216 | A | 248 | A | 280 | A | 312 | C |
| 185 | C | 217 | A | 249 | A | 281 | A | 313 | D |
| 186 | A | 218 | A | 250 | A | 282 | A | 314 | D |
| 187 | A | 219 | A | 251 | A | 283 | A | 315 | B |
| 188 | A | 220 | A | 252 | A | 284 | A | 316 | E |
| 189 | A | 221 | A | 253 | A | 285 | A | 317 | F |
| 190 | B | 222 | A | 254 | A | 286 | A | 318 | E |
| 191 | E | 223 | A | 255 | A | 287 | A | 319 | F |
| 192 | A | 224 | B | 256 | A | 288 | A | 320 | E |

Ключ к таблицам: Следующие буквы в Таблицах 1a и 1b выше представляют значения IC50 мкМ: A  $\leq$  2, B  $\leq$  5, C  $\leq$  10, D  $\leq$  20, E  $\leq$  100 и F > 100.

Цитотоксичность соединений по изобретению оценивают на клетках Нер G2 человека (ATCC HB-8065), высеванных с плотностью  $2 \times 10^4$  клеток на лунку и инкубированных в течение 24 часов при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Клетки подвергают воздействию 100 мкМ раствора тестируемого изделия. После 24-часового воздействия,

жизнеспособность клеток определяют с помощью CellTiter-Glo® (Promega, WI, USA) в соответствии с инструкциями производителя. Результаты представлены в виде доли жизнеспособности клеток в тестируемой концентрации.

Таблица 2

| Пример | % жизне-<br>способ-<br>ности клеток | Пример | % жизне-<br>способ-<br>ности клеток | Пример | % жизне-<br>способ-<br>ности клеток | Пример | % жизне-<br>способ-<br>ности клеток | Пример | % жизне-<br>способ-<br>ности клеток |
|--------|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|
| 2      | 20,3                                | 64     | 78,6                                | 120    | 96,2                                | 202    | 72,5                                | 253    | 89,3                                |
| 4      | 56,8                                | 65     | 77,6                                | 121    | 75,1                                | 203    | 0,9                                 | 254    | 57,0                                |
| 6      | 0,6                                 | 66     | 100,8                               | 122    | 95,4                                | 204    | 81,4                                | 255    | 70,3                                |
| 9      | 96,5                                | 67     | 58,7                                | 123    | 32,9                                | 205    | 105,8                               | 256    | 70,1                                |
| 11     | 95,6                                | 68     | 48,9                                | 124    | 37,4                                | 206    | 0,8                                 | 258    | 81,8                                |
| 12     | 91,1                                | 69     | 107,0                               | 125    | 55,8                                | 207    | 103,7                               | 259    | 111,1                               |
| 13     | 103,8                               | 70     | 59,1                                | 126    | 62,8                                | 208    | 87,8                                | 260    | 91,1                                |
| 15     | 76,1                                | 71     | 68,4                                | 128    | 1,1                                 | 209    | 86,3                                | 261    | 49,2                                |
| 16     | 1,1                                 | 72     | 79,0                                | 129    | 95,5                                | 210    | 64,0                                | 262    | 42,4                                |
| 17     | 34,7                                | 73     | 0,6                                 | 130    | 1,0                                 | 211    | 86,0                                | 263    | 56,4                                |
| 18     | 119,3                               | 74     | 0,6                                 | 133    | 0,1                                 | 212    | 96,8                                | 264    | 68,5                                |
| 19     | 1,0                                 | 75     | 123,6                               | 134    | 0,8                                 | 213    | 67,2                                | 265    | 40,7                                |
| 20     | 94,3                                | 76     | 81,2                                | 140    | 0,8                                 | 214    | 101,2                               | 266    | 61,1                                |
| 21     | 56,9                                | 77     | 1,0                                 | 144    | 1,6                                 | 215    | 80,1                                | 267    | 81,0                                |
| 22     | 65,5                                | 78     | 1,3                                 | 146    | 0,2                                 | 216    | 0,6                                 | 268    | 75,0                                |
| 23     | 87,3                                | 79     | 52,9                                | 147    | 0,8                                 | 217    | 61,7                                | 270    | 22,6                                |
| 24     | 70,7                                | 80     | 79,5                                | 154    | 2,1                                 | 218    | 1,5                                 | 271    | 95,2                                |
| 25     | 95,2                                | 81     | 94,4                                | 155    | 0,6                                 | 219    | 88,7                                | 272    | 74,3                                |
| 26     | 82,8                                | 85     | 85,1                                | 156    | 0,6                                 | 220    | 80,7                                | 273    | 92,6                                |
| 27     | 1,0                                 | 86     | 72,1                                | 157    | 1,5                                 | 221    | 74,9                                | 274    | 38,7                                |
| 29     | 100                                 | 87     | 74,6                                | 158    | 0,8                                 | 222    | 7,4                                 | 275    | 80,7                                |
| 30     | 102,3                               | 88     | 78,8                                | 159    | 81,5                                | 223    | 59,8                                | 276    | 81,6                                |
| 31     | 90,6                                | 89     | 96,2                                | 160    | 101,8                               | 224    | 105,0                               | 280    | 76,7                                |
| 32     | 103,5                               | 90     | 103,1                               | 161    | 97,9                                | 225    | 95,8                                | 282    | 100,0                               |
| 33     | 95,5                                | 91     | 27,1                                | 162    | 104,9                               | 226    | 91,4                                | 284    | 101,3                               |

|           |       |            |       |            |       |            |       |            |       |
|-----------|-------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| <b>34</b> | 97,8  | <b>92</b>  | 76,9  | <b>163</b> | 122,4 | <b>227</b> | 89,9  | <b>285</b> | 72,2  |
| <b>36</b> | 98,0  | <b>93</b>  | 41,9  | <b>165</b> | 132   | <b>228</b> | 69,9  | <b>286</b> | 50,3  |
| <b>39</b> | 90,5  | <b>94</b>  | 17,3  | <b>166</b> | 100,9 | <b>229</b> | 66,7  | <b>287</b> | 43,4  |
| <b>40</b> | 0,9   | <b>95</b>  | 88,5  | <b>167</b> | 110,4 | <b>230</b> | 38,3  | <b>288</b> | 47,2  |
| <b>41</b> | 110,1 | <b>96</b>  | 97,3  | <b>168</b> | 111,2 | <b>231</b> | 1,6   | <b>289</b> | 59,5  |
| <b>42</b> | 64,1  | <b>97</b>  | 72,1  | <b>170</b> | 107,9 | <b>232</b> | 75,2  | <b>290</b> | 72,9  |
| <b>43</b> | 71,3  | <b>98</b>  | 98,5  | <b>172</b> | 104,6 | <b>233</b> | 88,9  | <b>291</b> | 97,4  |
| <b>44</b> | 61,0  | <b>99</b>  | 104,6 | <b>178</b> | 77,2  | <b>234</b> | 0,9   | <b>292</b> | 88,9  |
| <b>45</b> | 59,5  | <b>100</b> | 65,9  | <b>180</b> | 93,4  | <b>235</b> | 90,6  | <b>293</b> | 102,3 |
| <b>46</b> | 86,9  | <b>101</b> | 88,1  | <b>181</b> | 18,9  | <b>236</b> | 79,5  | <b>294</b> | 120,9 |
| <b>47</b> | 54,0  | <b>102</b> | 75,9  | <b>182</b> | 104,8 | <b>237</b> | 87,9  | <b>295</b> | 107,9 |
| <b>48</b> | 63,6  | <b>103</b> | 91,4  | <b>184</b> | 51,3  | <b>238</b> | 119,7 | <b>296</b> | 76,1  |
| <b>49</b> | 82,7  | <b>104</b> | 82,7  | <b>185</b> | 5,6   | <b>239</b> | 101,6 | <b>297</b> | 61,1  |
| <b>50</b> | 2,3   | <b>105</b> | 113,3 | <b>186</b> | 1,0   | <b>240</b> | 64,3  | <b>298</b> | 43,9  |
| <b>52</b> | 49,0  | <b>106</b> | 87,4  | <b>187</b> | 44,0  | <b>241</b> | 84,2  | <b>299</b> | 76,2  |
| <b>53</b> | 82,4  | <b>107</b> | 100,7 | <b>188</b> | 84,9  | <b>242</b> | 62,4  | <b>300</b> | 74,7  |
| <b>54</b> | 76,0  | <b>108</b> | 2,1   | <b>189</b> | 1,0   | <b>243</b> | 70,9  | <b>301</b> | 77,5  |
| <b>55</b> | 1,0   | <b>109</b> | 72,9  | <b>190</b> | 0,9   | <b>244</b> | 67,1  | <b>302</b> | 67,1  |
| <b>56</b> | 75,1  | <b>111</b> | 74,8  | <b>192</b> | 6,3   | <b>245</b> | 58,4  | <b>303</b> | 73,2  |
| <b>57</b> | 0,9   | <b>112</b> | 41,0  | <b>195</b> | 41,5  | <b>246</b> | 81,4  | <b>306</b> | 88,4  |
| <b>58</b> | 86,7  | <b>113</b> | 72,7  | <b>196</b> | 4,7   | <b>247</b> | 56,7  | <b>308</b> | 126,8 |
| <b>59</b> | 86,0  | <b>114</b> | 59,0  | <b>197</b> | 44,7  | <b>248</b> | 55,3  | <b>309</b> | 118,2 |
| <b>60</b> | 74,3  | <b>115</b> | 26,7  | <b>198</b> | 1,6   | <b>249</b> | 0,5   | <b>310</b> | 124,4 |
| <b>61</b> | 69,2  | <b>116</b> | 66,6  | <b>199</b> | 0,7   | <b>250</b> | 93,0  | <b>311</b> | 130,7 |
| <b>62</b> | 56,6  | <b>117</b> | 61,1  | <b>200</b> | 24,3  | <b>251</b> | 63,2  | <b>312</b> | 78,3  |
| <b>63</b> | 75,6  | <b>118</b> | 6,6   | <b>201</b> | 1,0   | <b>252</b> | 49,4  | <b>315</b> | 122,7 |

Противовирусную эффективность соединений по изобретению оценивают в 96-луночных планшетах с использованием клеток VERO E6. Чтобы получить значения EC50 и EC90 для каждого соединения, клетки обрабатывают минимальной средой в диапазоне концентраций соединения. Затем планшеты инкубируют при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в течение 2 часов. Затем удаляют минимальную среду, содержащую экспериментальные соединения, и контрольную среду. Затем лунки обрабатывают 50 мкл минимальной среды, содержащей SARS-CoV-2 (MOI 0,005), 100 мкл 2× полутвердой среды, и затем 50 мкл минимальной среды, содержащей экспериментальные соединения и контрольную среду, по необходимости. Через 48 часов в каждую лунку добавляют 4% параформальдегид и

планшет инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре. Среду удаляют, клетки окрашивают кристаллическим фиолетовым. Клетки трижды промывают водой, и цитопатическую вирусную активность определяют путем измерения оптической плотности каждой лунки при 590 нм с использованием микропланшетного ридера Varioskan LUX (Thermo Fisher Scientific). Во всех концентрациях, обработку клеток проводят совместно с 2 мкМ CP-100356 - известного ингибитора эффлюксной помпы.

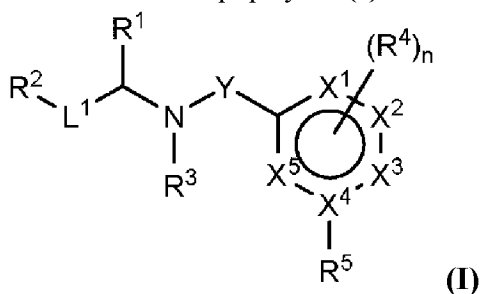
Таблица 3

| Пример | SARS-CoV-<br>2 EC50<br>(мкМ) | Пример | SARS-CoV-<br>2 EC50<br>(мкМ) | Пример | SARS-CoV-<br>2 EC50<br>(мкМ) |
|--------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|------------------------------|
| 9      | B                            | 220    | B                            | 253    | A                            |
| 11     | A                            | 221    | A                            | 260    | B                            |
| 61     | A                            | 227    | A                            | 261    | B                            |
| 64     | A                            | 230    | A                            | 266    | A                            |
| 72     | A                            | 233    | A                            | 272    | A                            |
| 102    | A                            | 235    | A                            | 280    | A                            |
| 205    | A                            | 239    | A                            | 289    | A                            |
| 212    | A                            | 244    | A                            | 293    | A                            |
| 215    | A                            | 245    | A                            | 296    | B                            |
| 217    | A                            | 251    | A                            | 300    | A                            |
| 219    | A                            | 252    | A                            | 306    | A                            |

Ключ к таблице: Следующие буквы в Таблице 1 выше представляют значения EC50 в мкМ: A  $\leq$  5, B  $\leq$  15.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где

Y представляет собой -C(O)-, -C(S)-, -C(=NR<sup>6</sup>)-;

-L<sup>1</sup>- отсутствует или представляет собой линкер, выбранный из C<sub>1</sub> алкилена, C<sub>2</sub>-алкенилена или C<sub>2</sub>-алкинилена;

X<sup>1</sup> отсутствует или выбран из углерода и азота;

X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> каждый независимо выбран из углерода, азота, кислорода и серы;

X<sup>4</sup> выбран из углерода и азота;

где если X<sup>1</sup> представляет собой углерод или азот, X<sup>4</sup> представляет собой углерод, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> каждый независимо выбран из углерода и азота и не более двух из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> может представлять собой азот,

где если X<sup>1</sup> отсутствует, не более двух из X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup> и X<sup>5</sup> может представлять собой азот и не более одного из X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> может представлять собой кислород или серу;

R<sup>1</sup> выбран из группы, содержащей: C<sub>1</sub> или C<sub>2</sub> алкил, C<sub>1</sub> или C<sub>2</sub> галогеналкил и C<sub>1</sub> или C<sub>2</sub> алкилен-R<sup>1a</sup>; где R<sup>1a</sup> выбран из OR<sup>6</sup>, SR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и CONR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> циклоалкила, и указанный фенил, гетероарил или циклоалкил необязательно конденсирован с или замещен группой, выбранной из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, 5- или 6-членного гетероциклоалкила или C<sub>5</sub> или C<sub>6</sub> циклоалкила; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной R<sup>8</sup> группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной R<sup>9</sup> группой;

R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>11</sup> каждый независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: H и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sup>4</sup> независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен-R<sup>10</sup>, -OR<sup>10</sup>, циано, нитро, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SR<sup>10</sup>, C(O)R<sup>6</sup>, C(O)OR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub> циклоалкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил;

R<sup>5</sup> выбран из группы, содержащей: -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>14</sup>, -C(O)R<sup>12</sup>, фенил, 5- или 6-членный гетероарил; 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил и циклопропил; где любая указанная фенильная или гетероарильная группа необязательно замещена по меньшей мере одной R<sup>8</sup> группой; или где любой указанный гетероциклоалкил или циклопропил необязательно замещен по меньшей мере одной R<sup>9</sup> группой;

где если  $X^4$  представляет собой азот,  $R^5$  выбран так, что  $R^5$  присоединен к  $X^4$  через атом углерода;

$R^7$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C(O)$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил и  $S(O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R^8$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; где если  $R^8$  представляет собой гетероциклоалкил, фенил или гетероарил,  $R^8$  необязательно замещен, где это химически возможно, одной или несколькими  $R^{8c}$  группами;

$R^{8c}$  независимо выбран в каждом случае из: галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $-NR^6R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ;

$R^9$  независимо в каждом случае выбран из группы, содержащей:  $=O$ ,  $=S$ , галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^{10}$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $C(O)NR^6R^{10}$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^{10}$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил  $C_{2-6}$ -алкинил и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{9a}$ ; где  $R^{9a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2NR^6R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$ ,  $CONR^6R^6$ , 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила и циклопропила;

$R^{10}$  независимо выбран в каждом случае из группы, содержащей: H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10a}$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членный гетероциклоалкил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; где  $R^{10a}$  независимо выбран в каждом случае из  $C_{3-8}$  циклоалкила,  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$ ,  $CONR^6R^6$ , фенила, 5- или 6-членного гетероарила и 5- или 6-членного гетероциклоалкила;

$R^{12}$  представляет собой 6-членный гетероциклоалкил; где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $R^{13}$  группой;

$R^{13}$  независимо в каждом случае выбран из:  $=O$ ,  $=S$ , галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкила,  $-OR^6$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^6$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-S(O)_2R^6$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкила,  $C_{2-6}$ -алкенила,  $C_{2-6}$ -алкинила и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{13a}$ ; где  $R^{13a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ;

$R^{14}$  выбран из H и  $C_1$ - $C_3$ -алкилен- $R^{14a}$ ; где  $R^{14a}$  выбран из  $OR^6$ ,  $SR^6$ ,  $S(O)_2R^6$ ,  $S(O)_2Ph$ ,  $NR^6R^7$ ,  $CO_2R^6$  и  $CONR^6R^6$ ; и

$n$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2, 3 или 4;

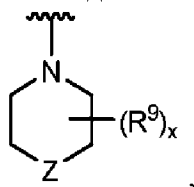
где любой вышеуказанный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил, гетероарил, алкилен, алкенилен, алкинилен,  $C(O)$ -алкил и  $S(O)_2$ -алкил необязательно замещен, где это химически возможно, 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран, в каждом случае, из группы, состоящей из:  $=O$ ;  $=NR^a$ ,  $=NOR^a$ ,  $C_1$ - $C_4$ -алкила, галогена, нитро, циано,  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкила,  $C_2$ - $C_4$ -алкенила,  $C_2$ - $C_4$ -алкинила,  $NR^aR^b$ ,  $S(O)_2R^a$ ,  $S(O)R^a$ ,  $S(O)(NR^a)R^a$ ,  $S(O)_2NR^aR^a$ ,  $CO_2R^a$ ,  $C(O)R^a$ ,  $CONR^aR^a$ ,  $OR^a$

и  $\text{SR}^a$ ;

где  $\text{R}^a$  независимо выбран из H и  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила; и  $\text{R}^b$  независимо выбран из H,  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила,  $\text{C(O)-C}_1\text{-C}_4$ -алкила и  $\text{S(O)}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ -алкила.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что  $\text{R}^5$  представляет собой 5-, 6- или 7- или 8-членный гетероциклоалкил, где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен по меньшей мере одной  $\text{R}^9$  группой, и где указанная гетероциклоалкильная группа включает, по меньшей мере два гетероатома.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что  $\text{R}^5$  представляет собой



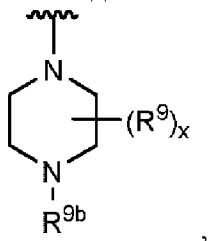
где Z представляет собой  $\text{NR}^{9b}$ , O или  $\text{S(O)}_q$ ;

x выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

q выбран из 0, 1 или 2;

$\text{R}^{9b}$  выбран из группы, содержащей: H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкил,  $\text{C(O)R}^{10}$ ,  $\text{C(O)OR}^{10}$ ,  $\text{C(O)NR}^6\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^6\text{R}^{10}$ ,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_{2-6}$ -алкенил  $\text{C}_{2-6}$ -алкинил,  $\text{C}_2\text{-C}_3$ -алкилен- $\text{R}^{9a}$  и  $\text{CH}_2$ -циклопропил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что  $\text{R}^5$  представляет собой:



где x выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

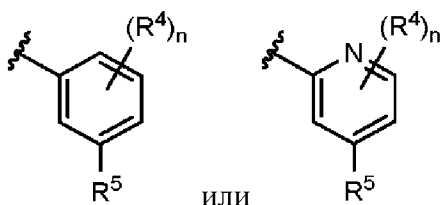
$\text{R}^{9b}$  выбран из группы, содержащей:  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкил,  $\text{C(O)R}^6$ ,  $\text{C(O)OR}^6$ ,  $\text{C(O)NR}^6\text{R}^6$ ,  $-\text{S(O)R}^6$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^6\text{R}^6$ ,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкил, 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_{2-6}$ -алкенил  $\text{C}_{2-6}$ -алкинил,  $\text{C}_2\text{-C}_3$ -алкилен- $\text{R}^{9a}$  и  $\text{CH}_2$ -циклопропил.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что  $\text{R}^5$  выбран из группы, содержащей:  $-\text{C(O)NR}^6\text{R}^{14}$  и  $-\text{C(O)R}^{12}$ .

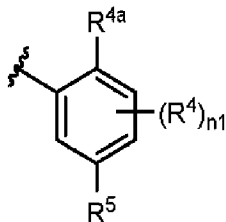
6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что  $\text{X}^1$  выбран из углерода и азота,  $\text{X}^4$  представляет собой углерод,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$  и  $\text{X}^5$  каждый независимо выбран из углерода и азота и не более двух из  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$  и  $\text{X}^5$  может представлять собой азот.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что кольцо, содержащее  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$ ,  $\text{X}^3$ ,  $\text{X}^4$  и  $\text{X}^5$  представляет собой:





8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что кольцо, содержащее  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  и  $X^5$  представляет собой:



где  $R^{4a}$  независимо выбран из группы, содержащей: галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ -алкилен- $R^{10}$ ,  $-OR^{10}$ , циано, нитро,  $-NR^6R^7$ ,  $-SR^{10}$ ,  $C(O)R^6$ ,  $C(O)OR^6$ ,  $C(O)NR^6R^6$ ,  $-S(O)R^{10}$ ,  $-S(O)_2R^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^6R^6$ ,  $C_{3-6}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$ -алкенил,  $C_{2-6}$ -алкинил, фенил и 5- или 6-членный гетероарил; и

$n1$  равен целому числу, выбранному из 0, 1, 2 или 3.

9. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что  $R^{4a}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что  $Y$  представляет собой  $-C(O)-$ .

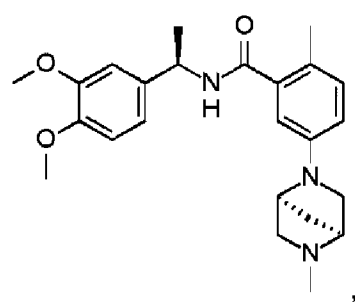
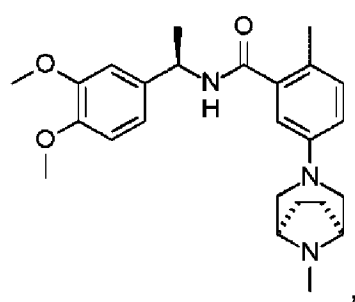
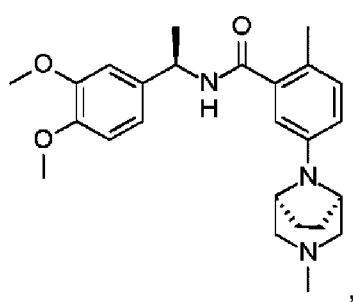
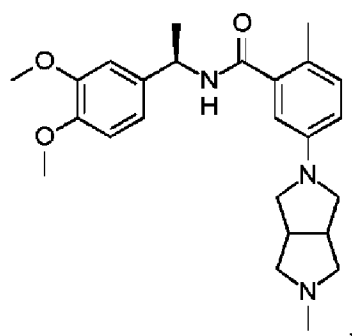
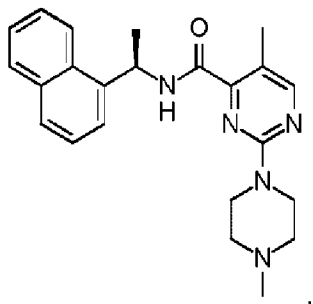
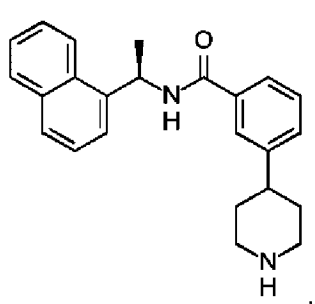
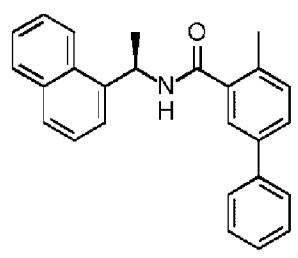
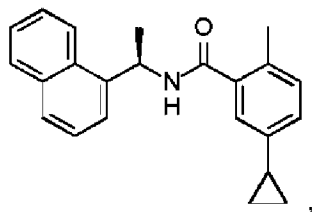
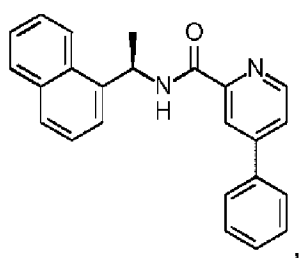
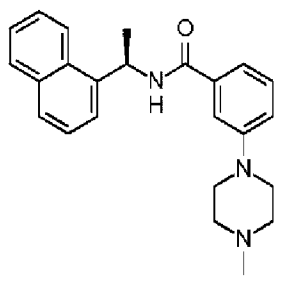
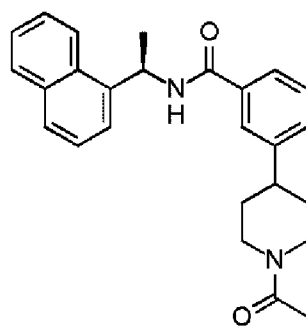
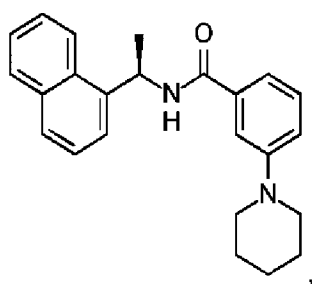
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что  $R^3$  представляет собой H.

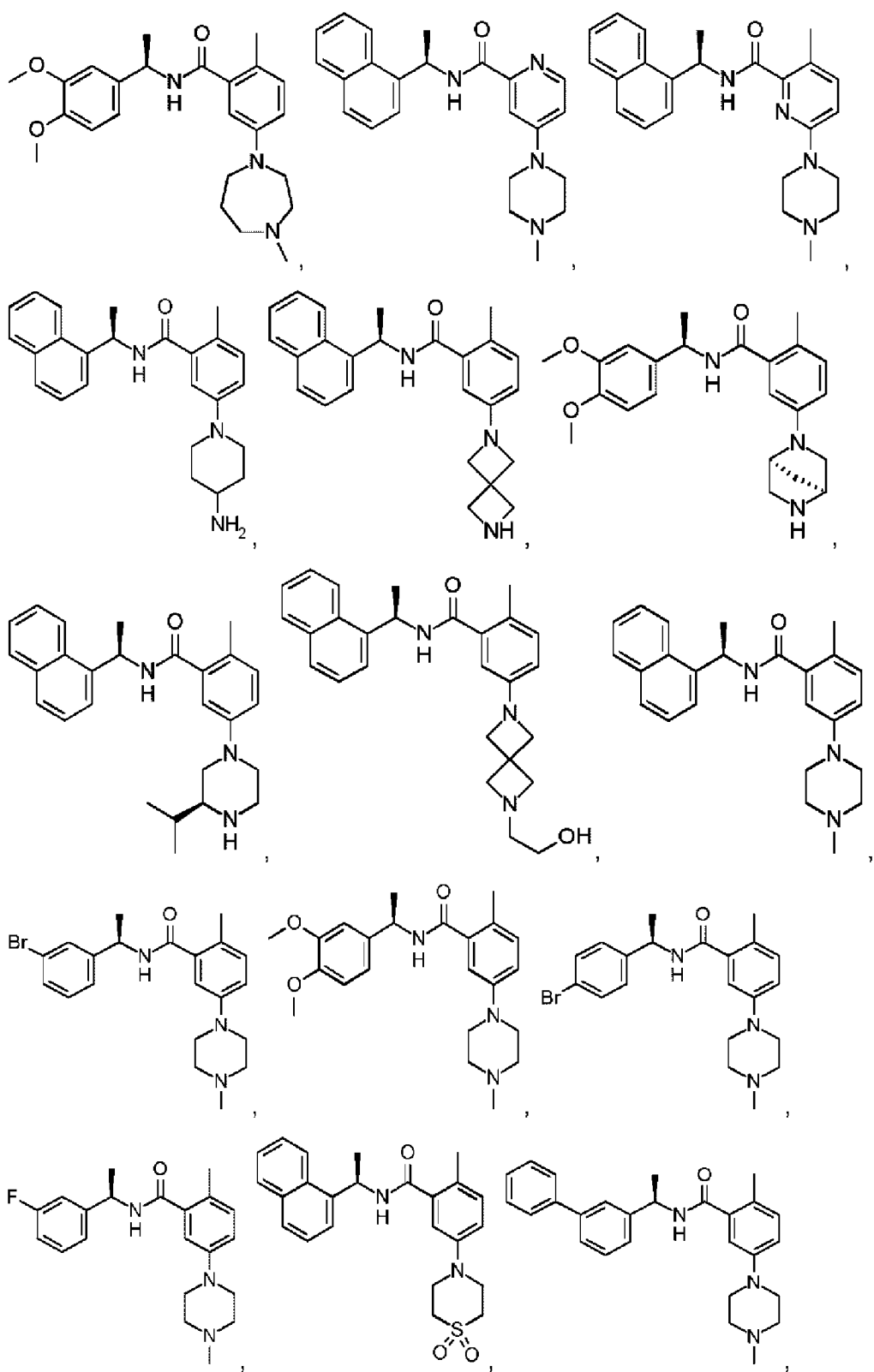
12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что  $L^1$ - отсутствует.

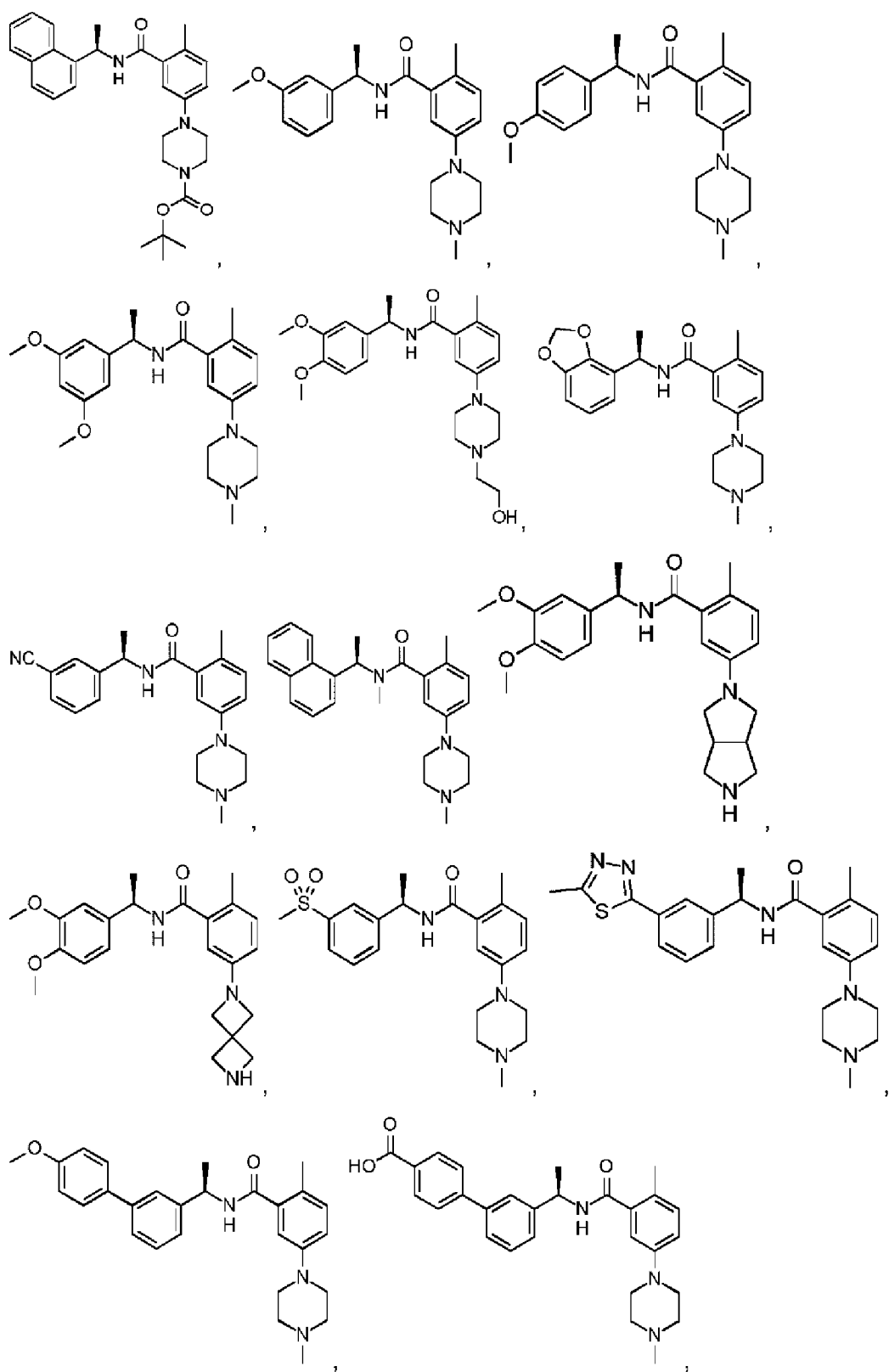
13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой  $C_1$  или  $C_2$  алкил.

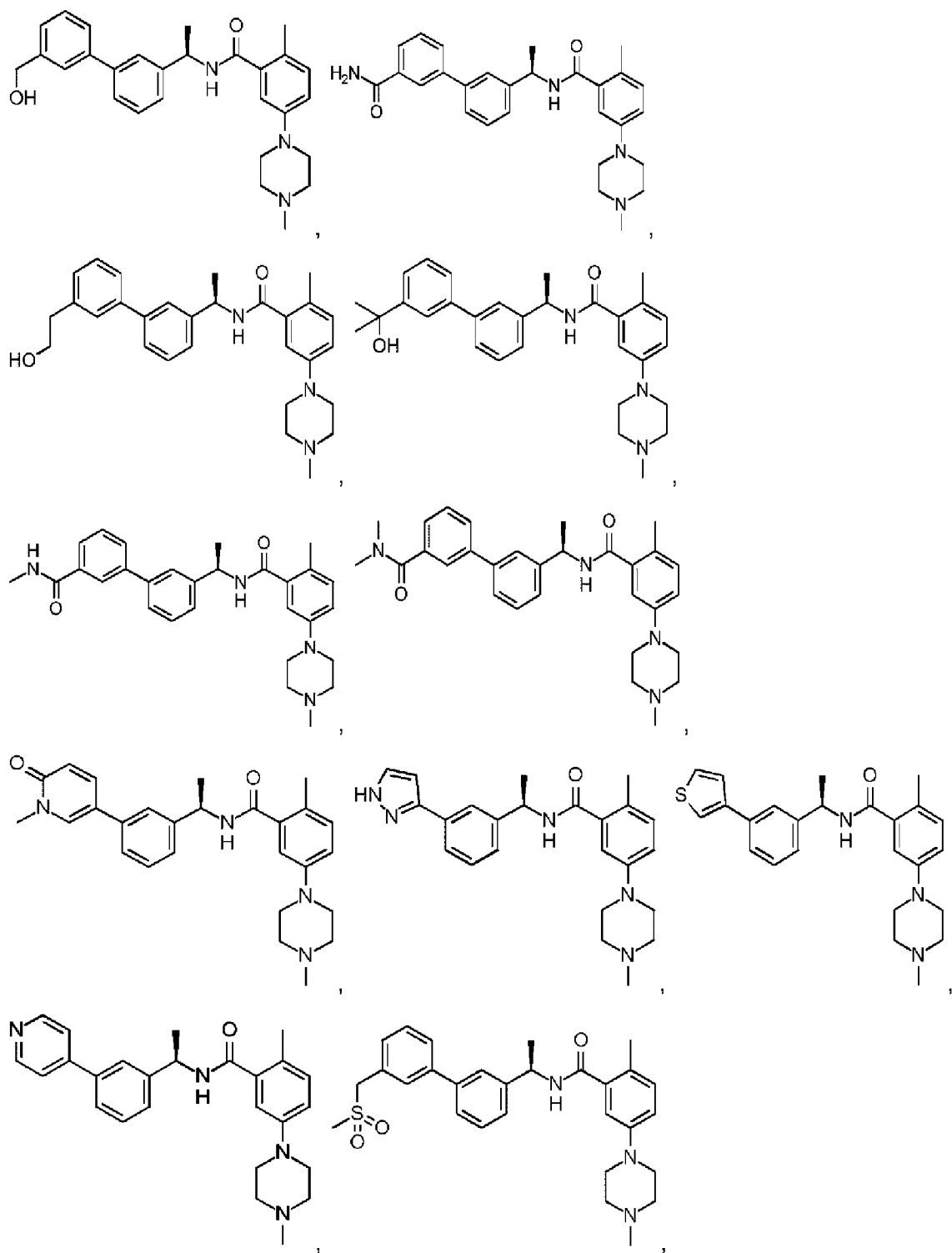
14. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что  $R^2$  представляет собой фенил, бифенил или нафтил.

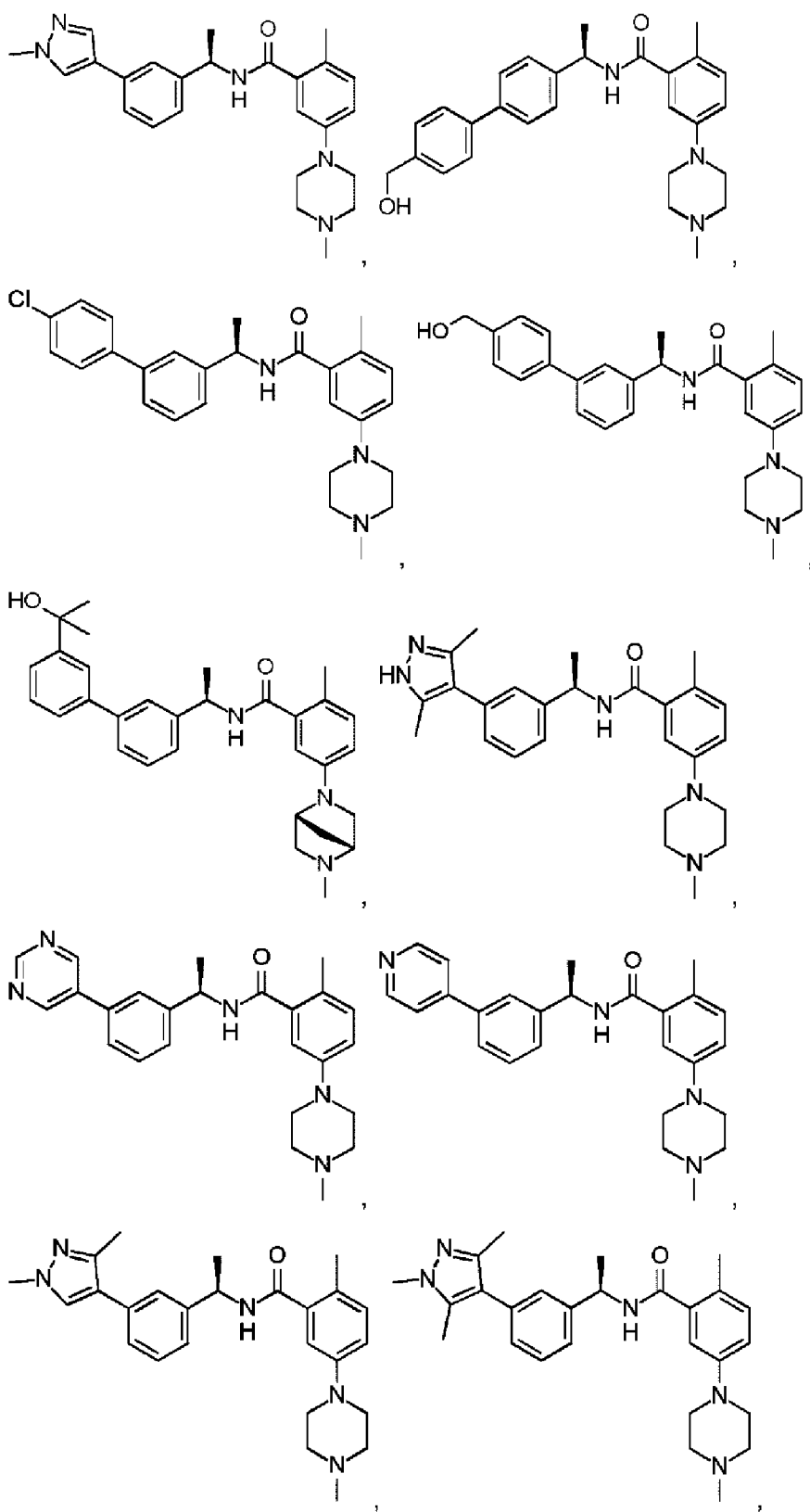
15. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из следующих соединений или их фармацевтически приемлемых солей:

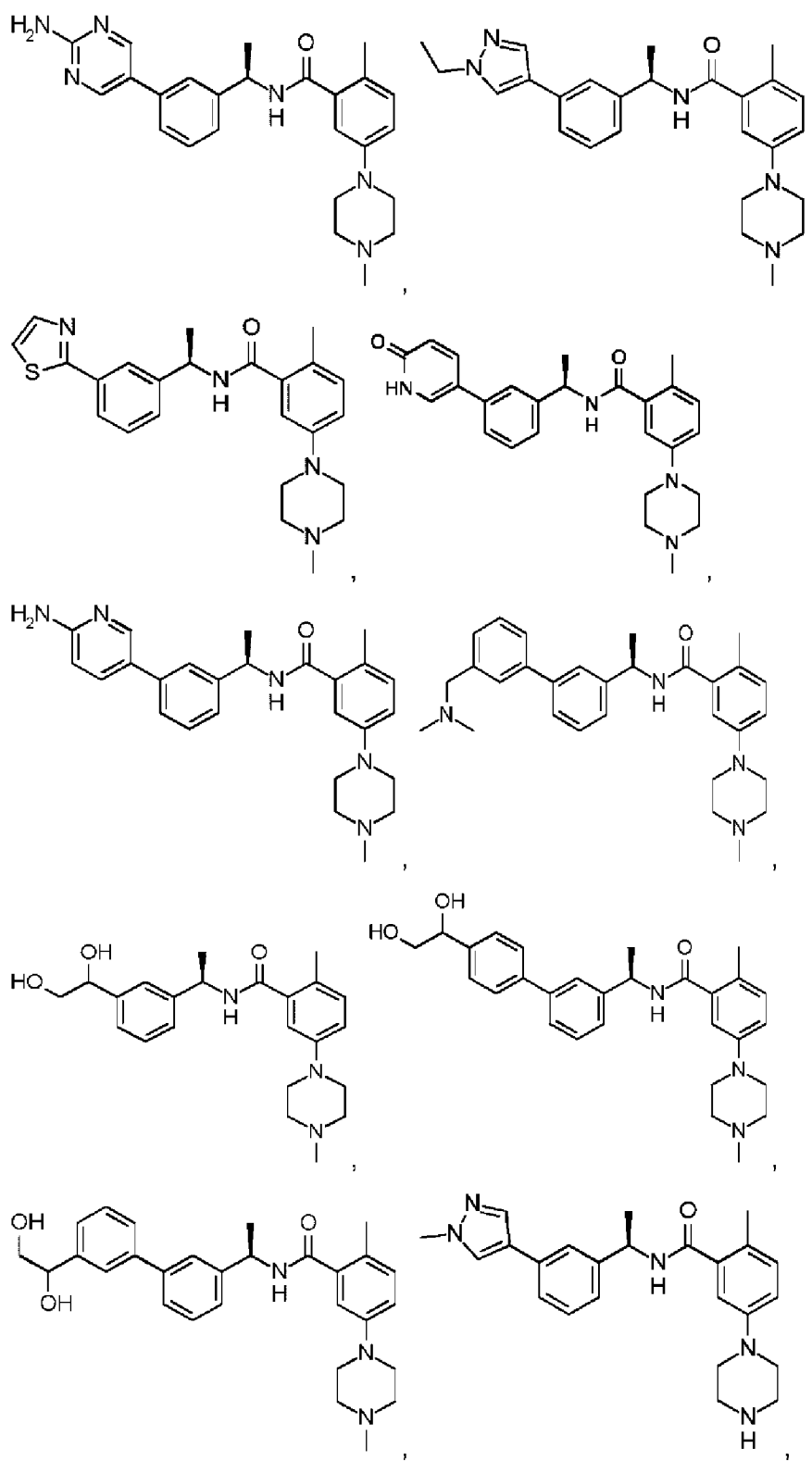


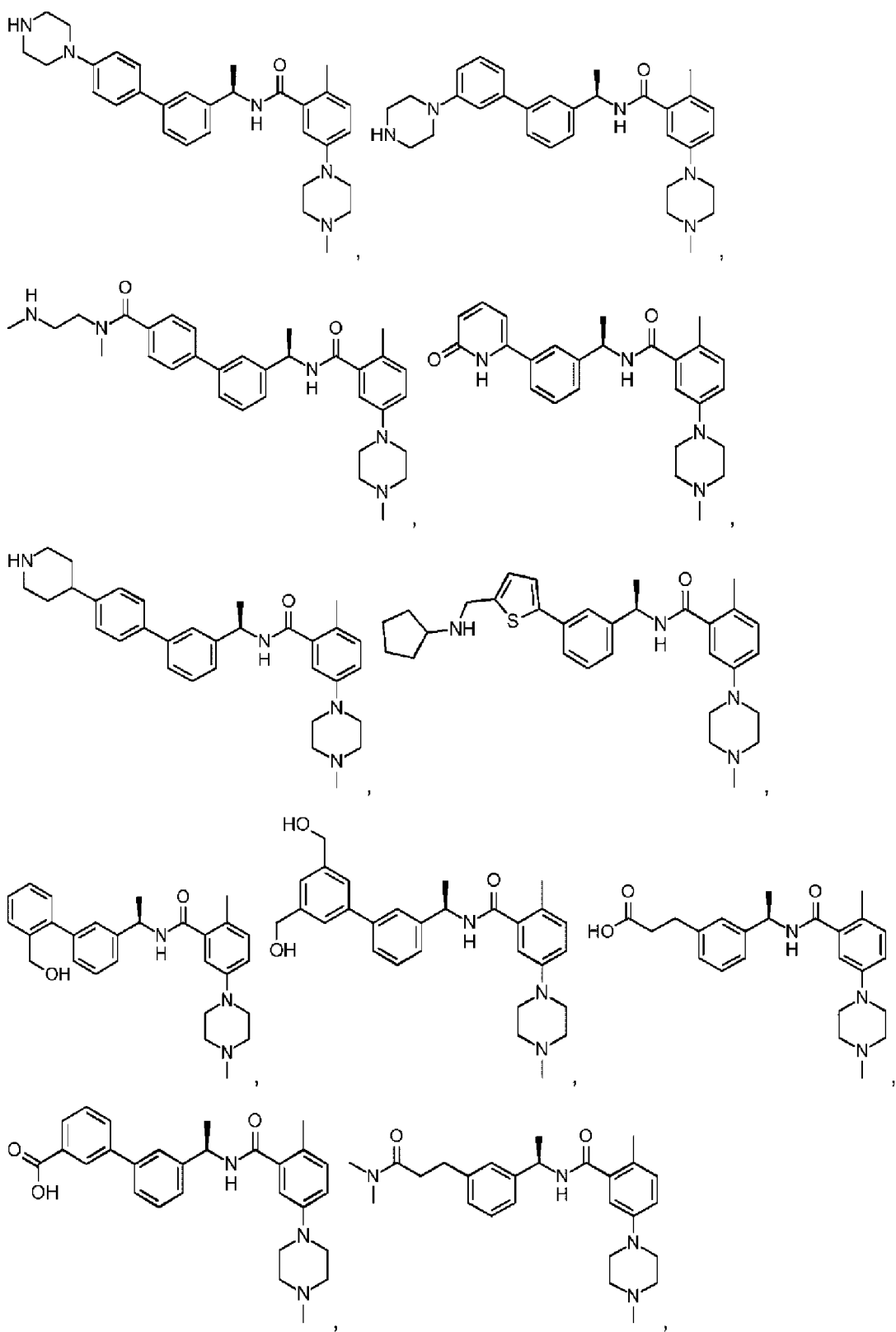




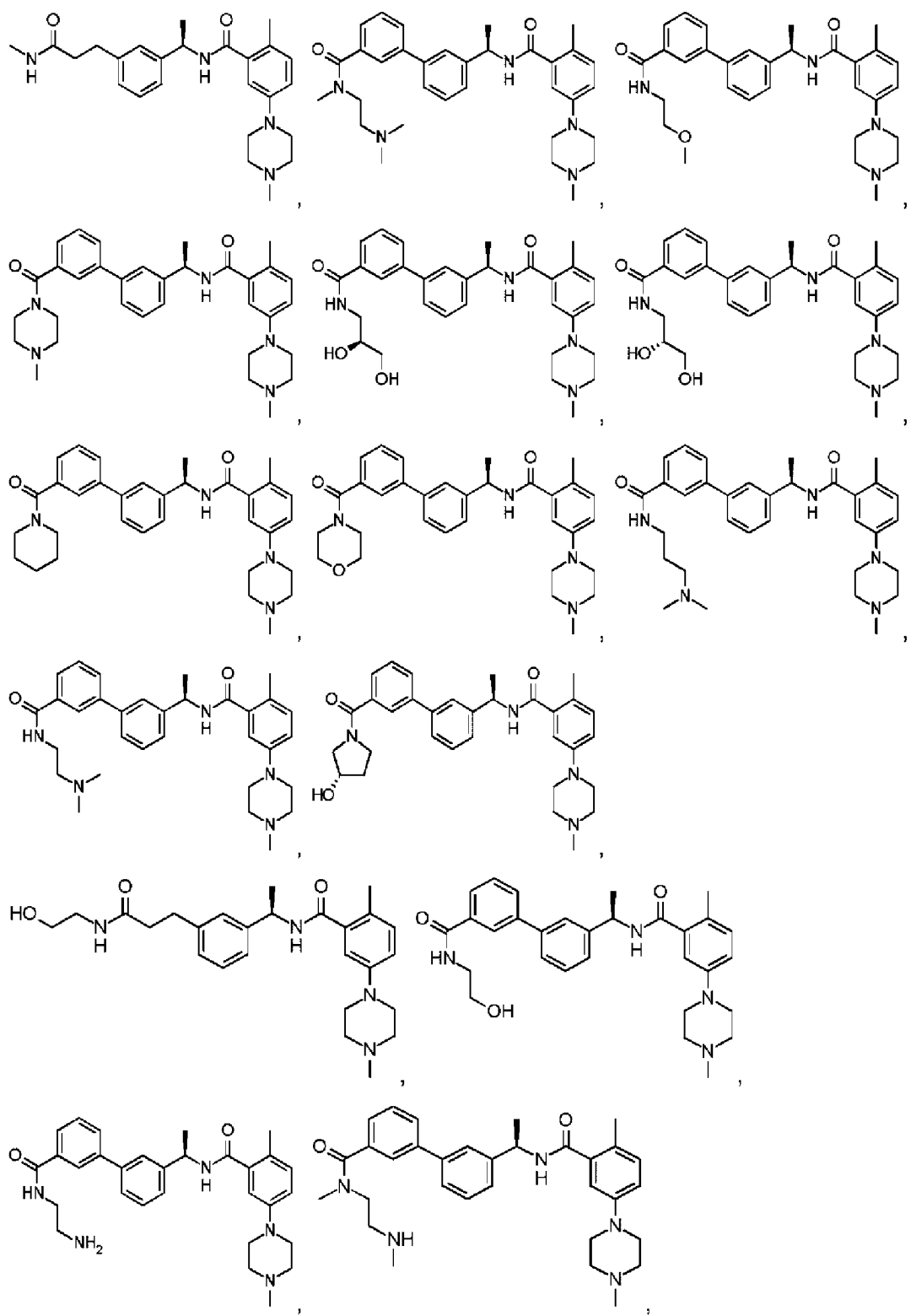


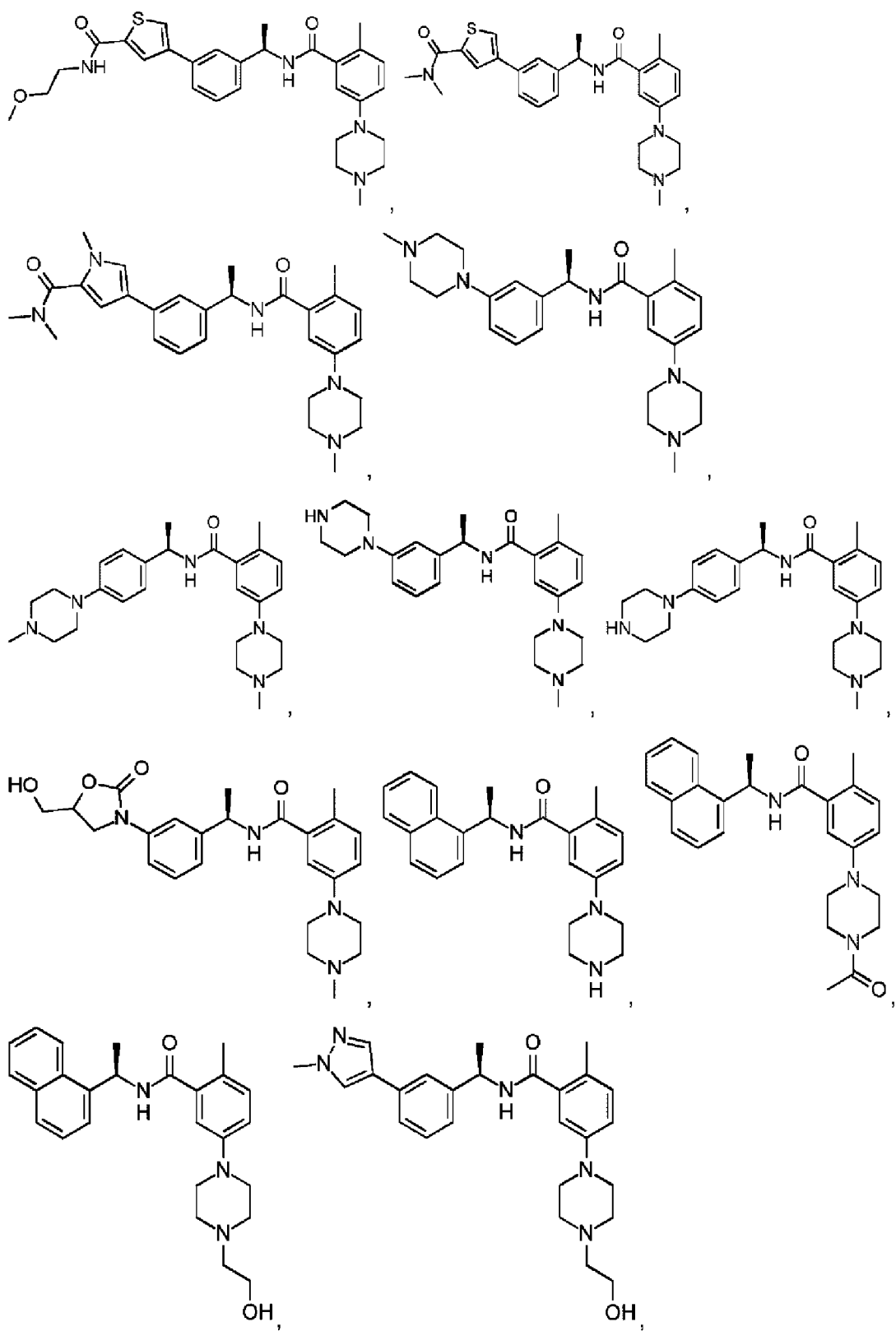


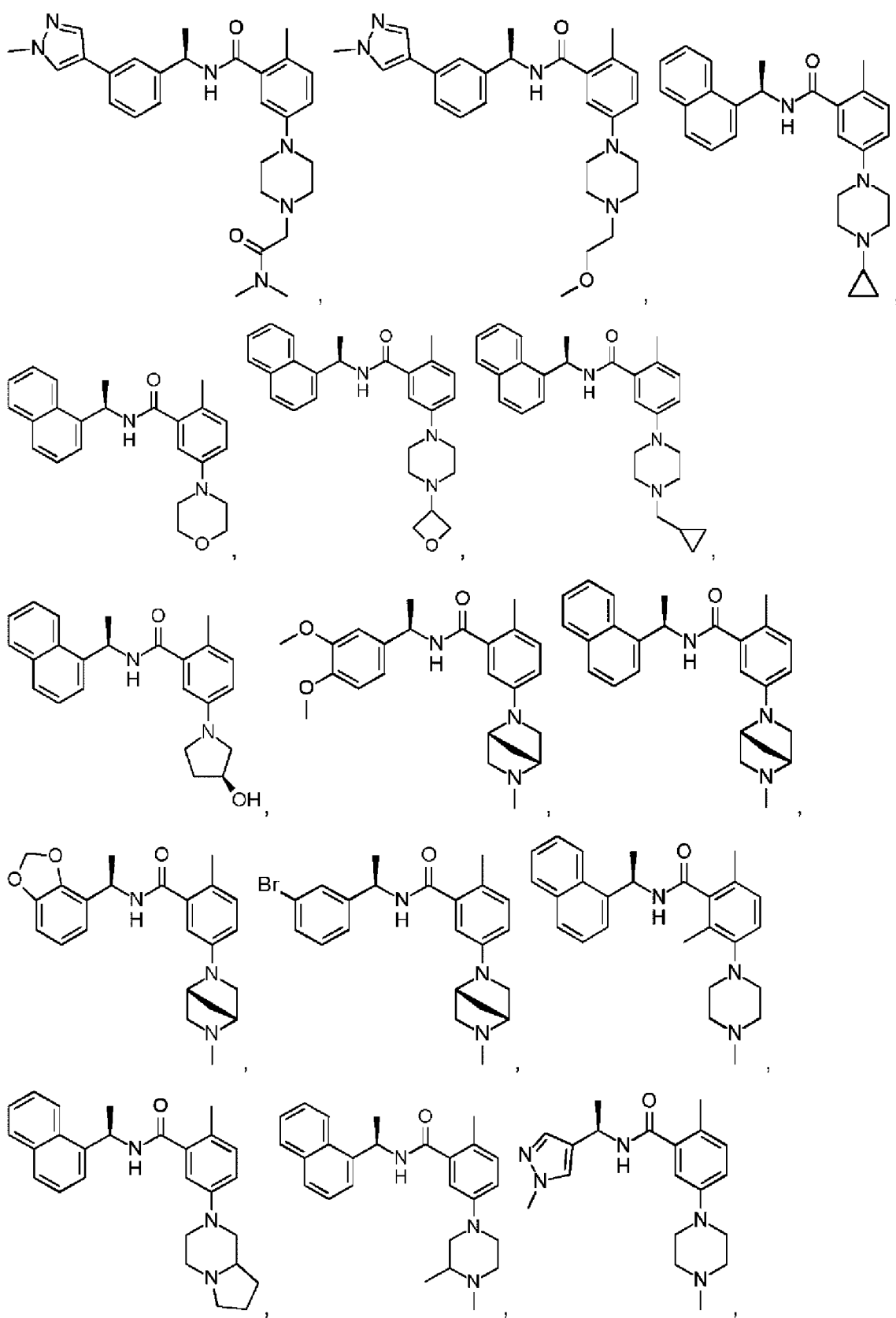


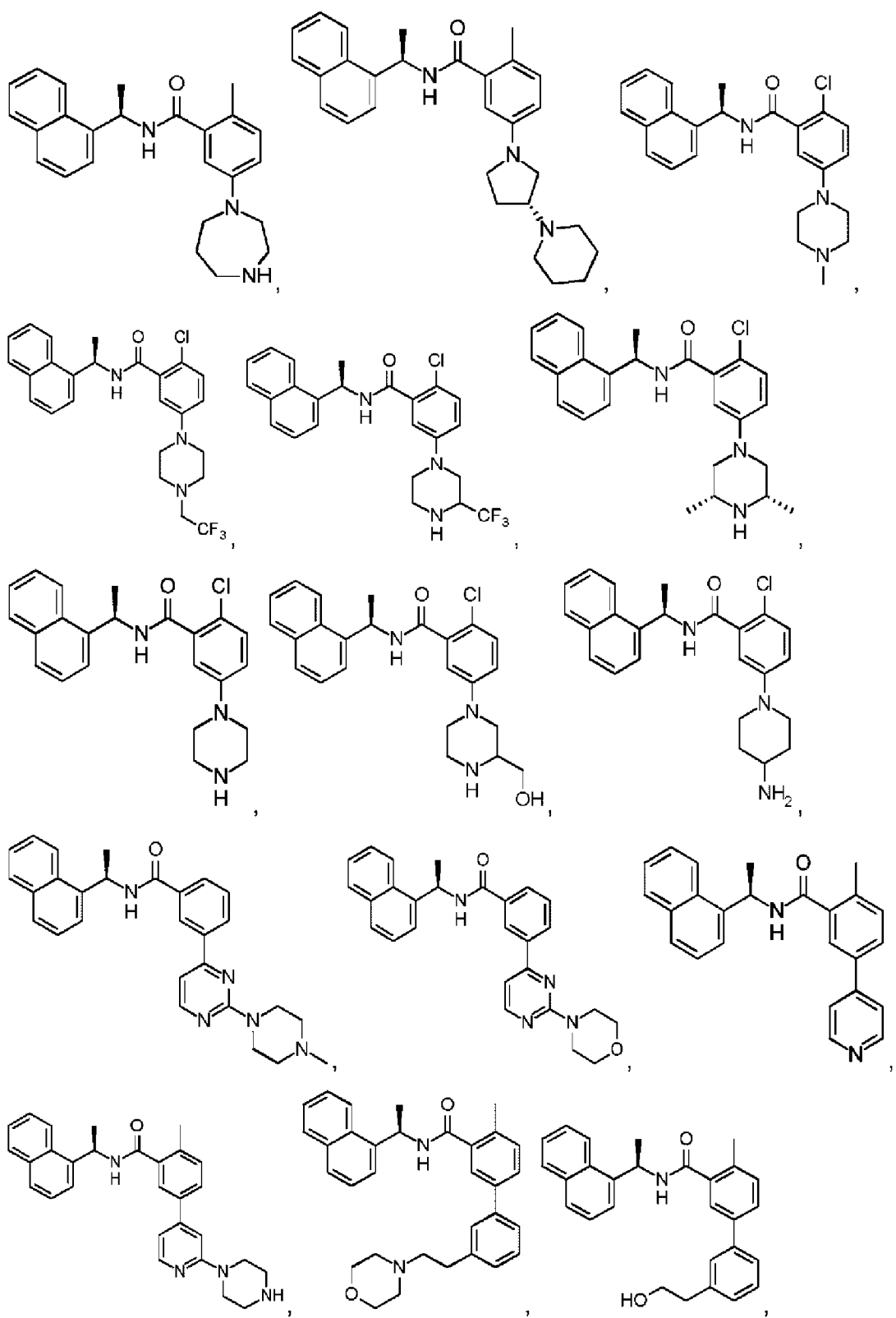


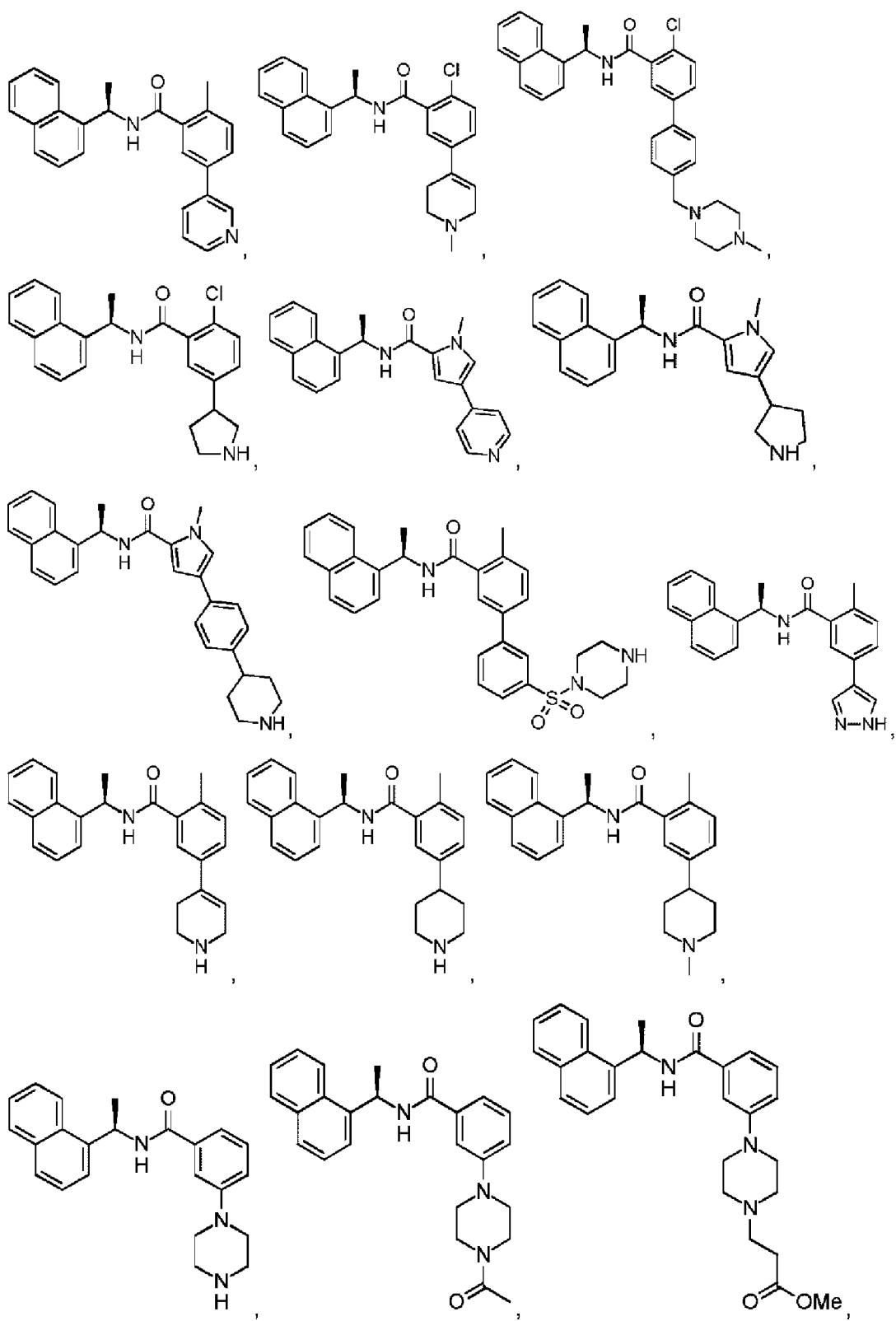


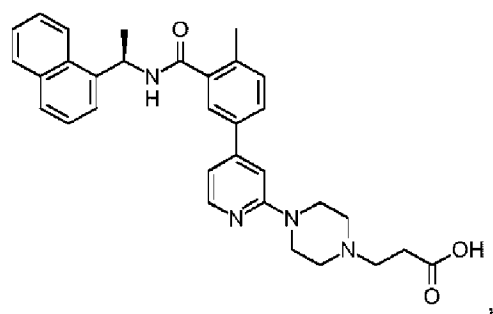
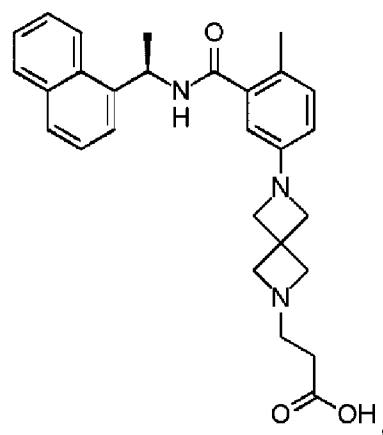
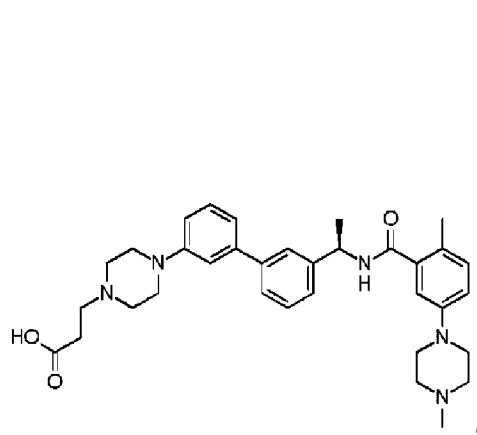
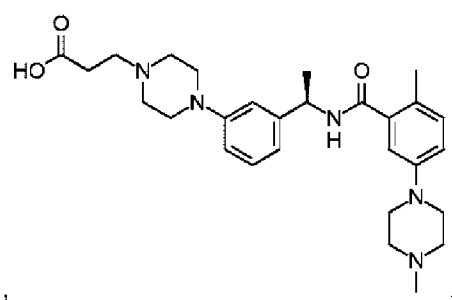
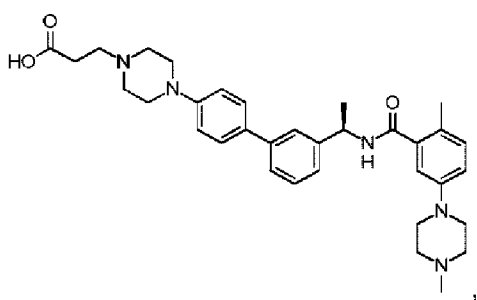
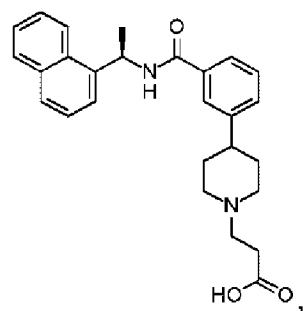
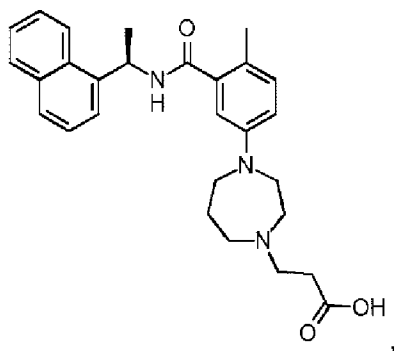
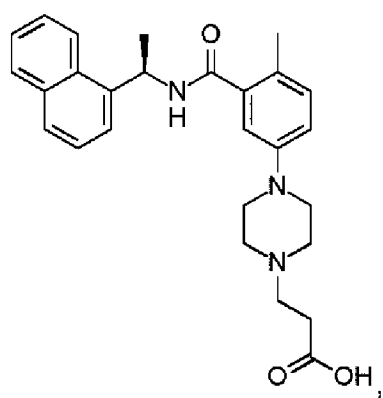
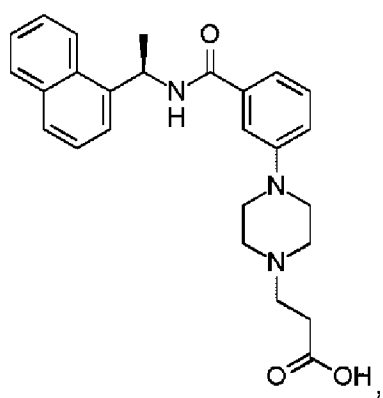


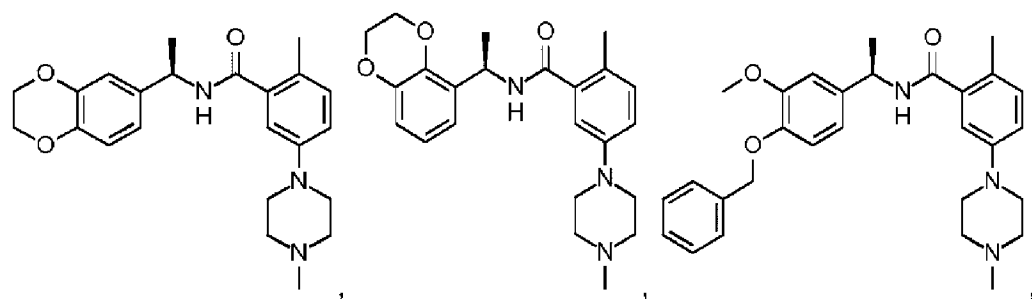
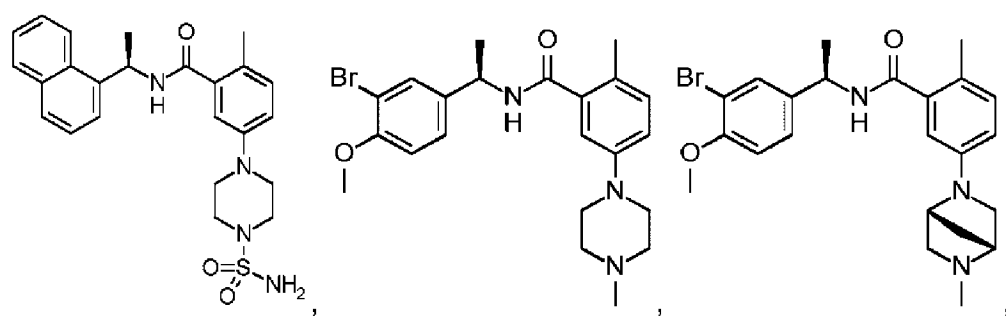
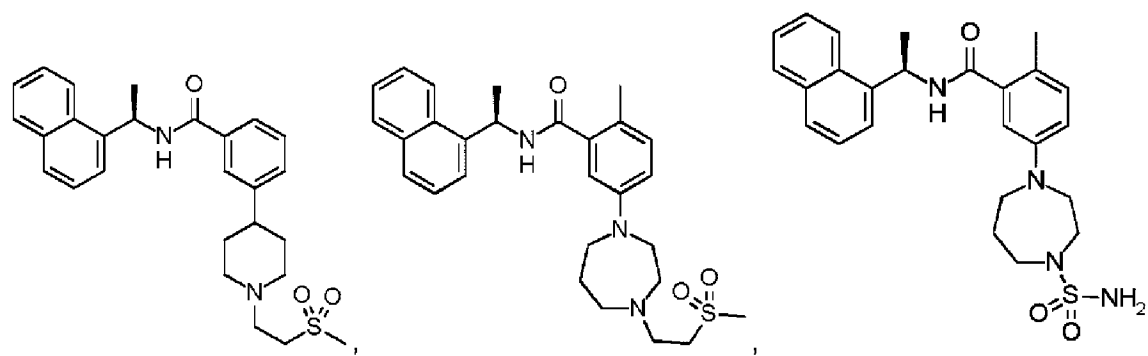
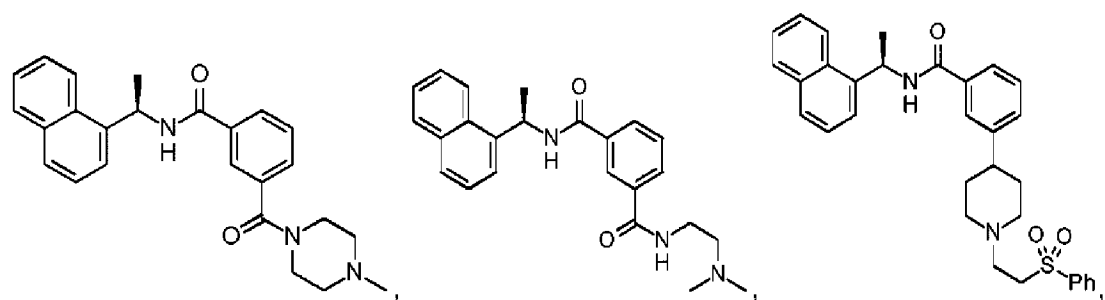
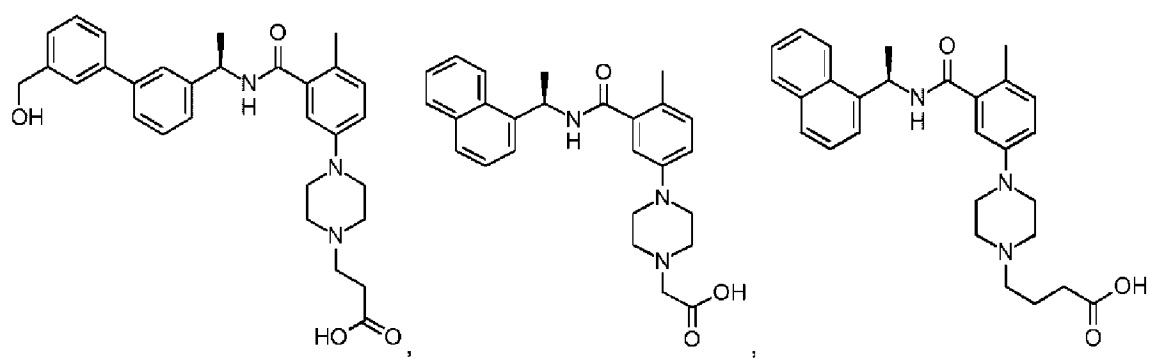


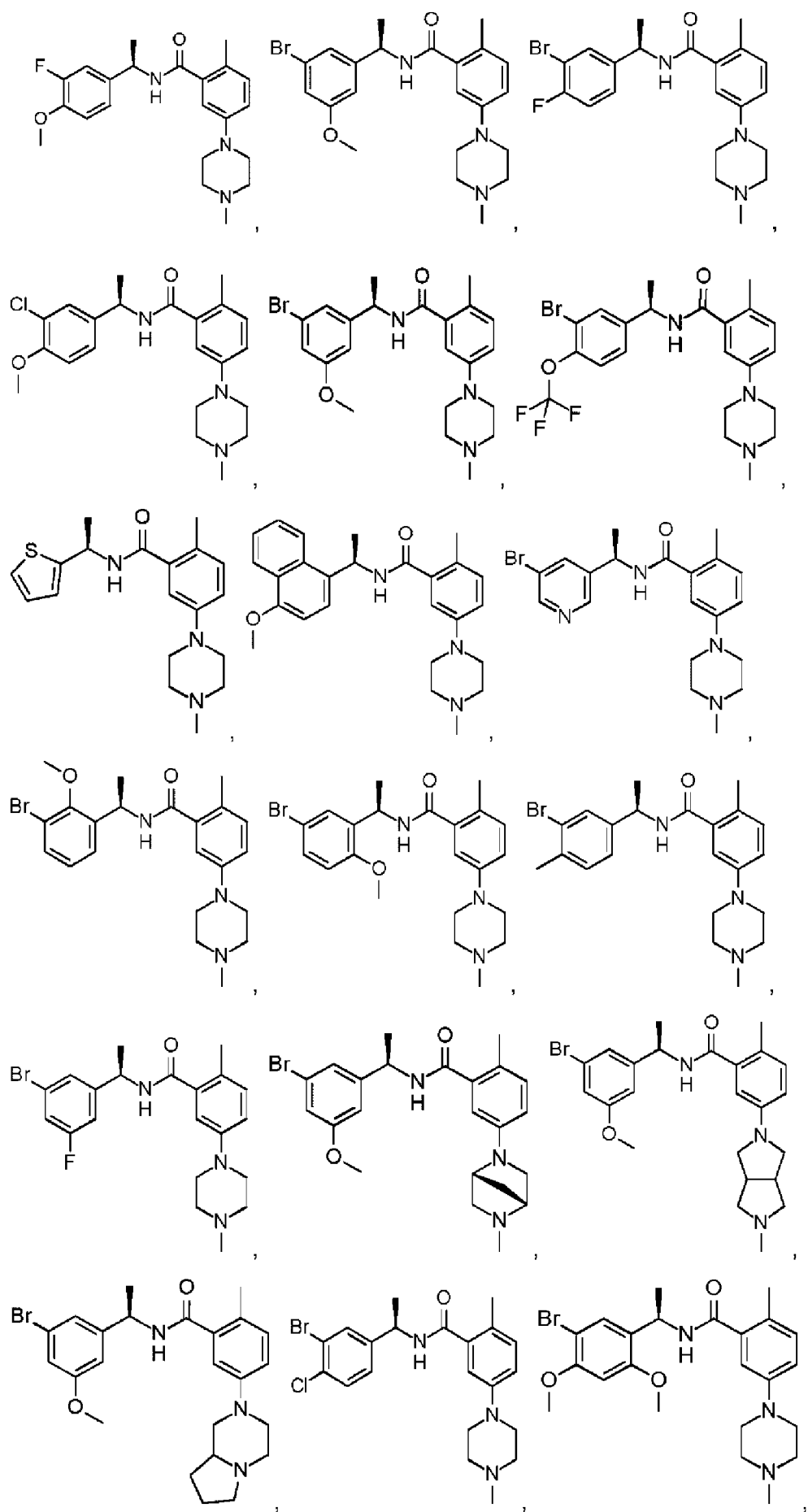




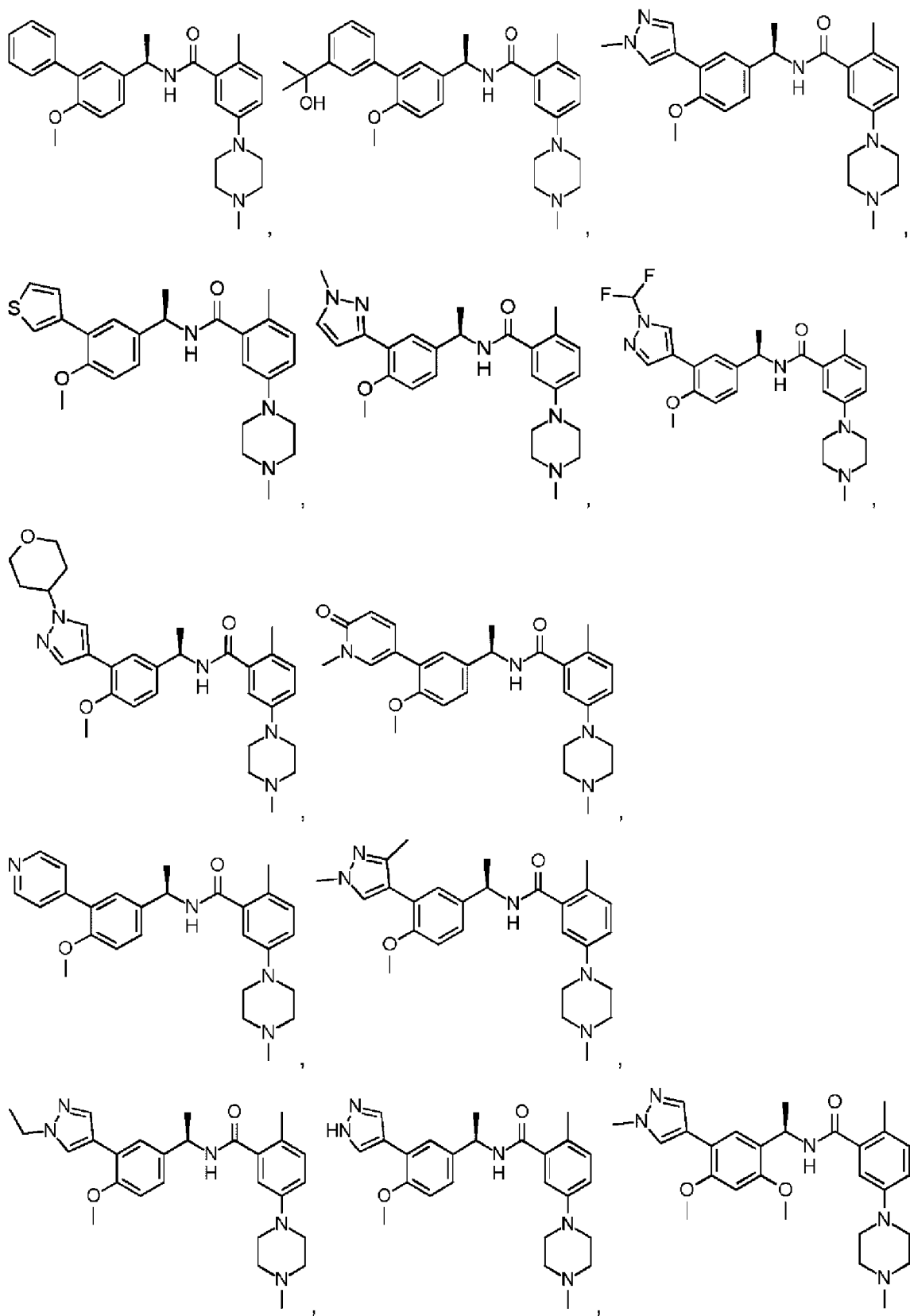


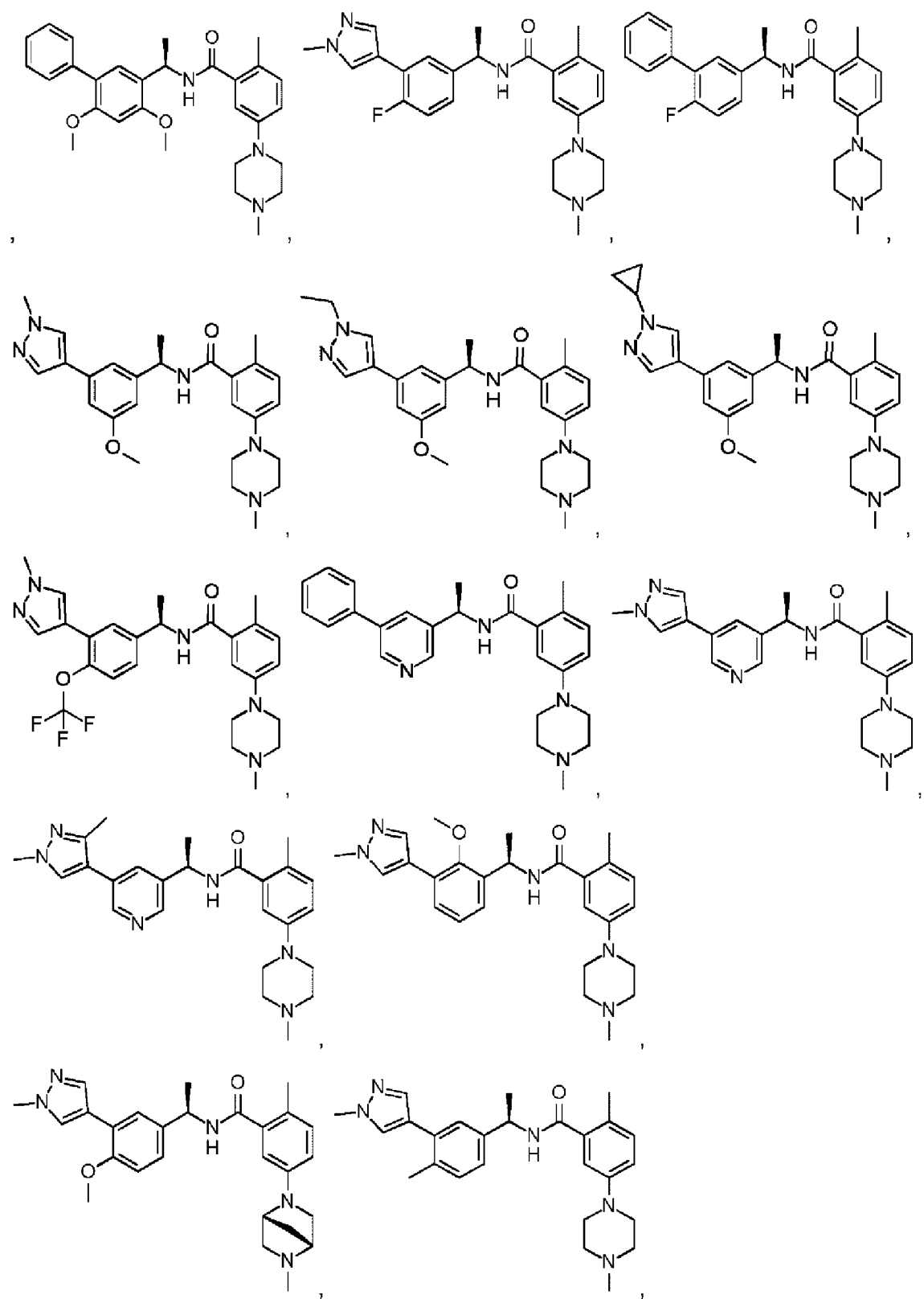


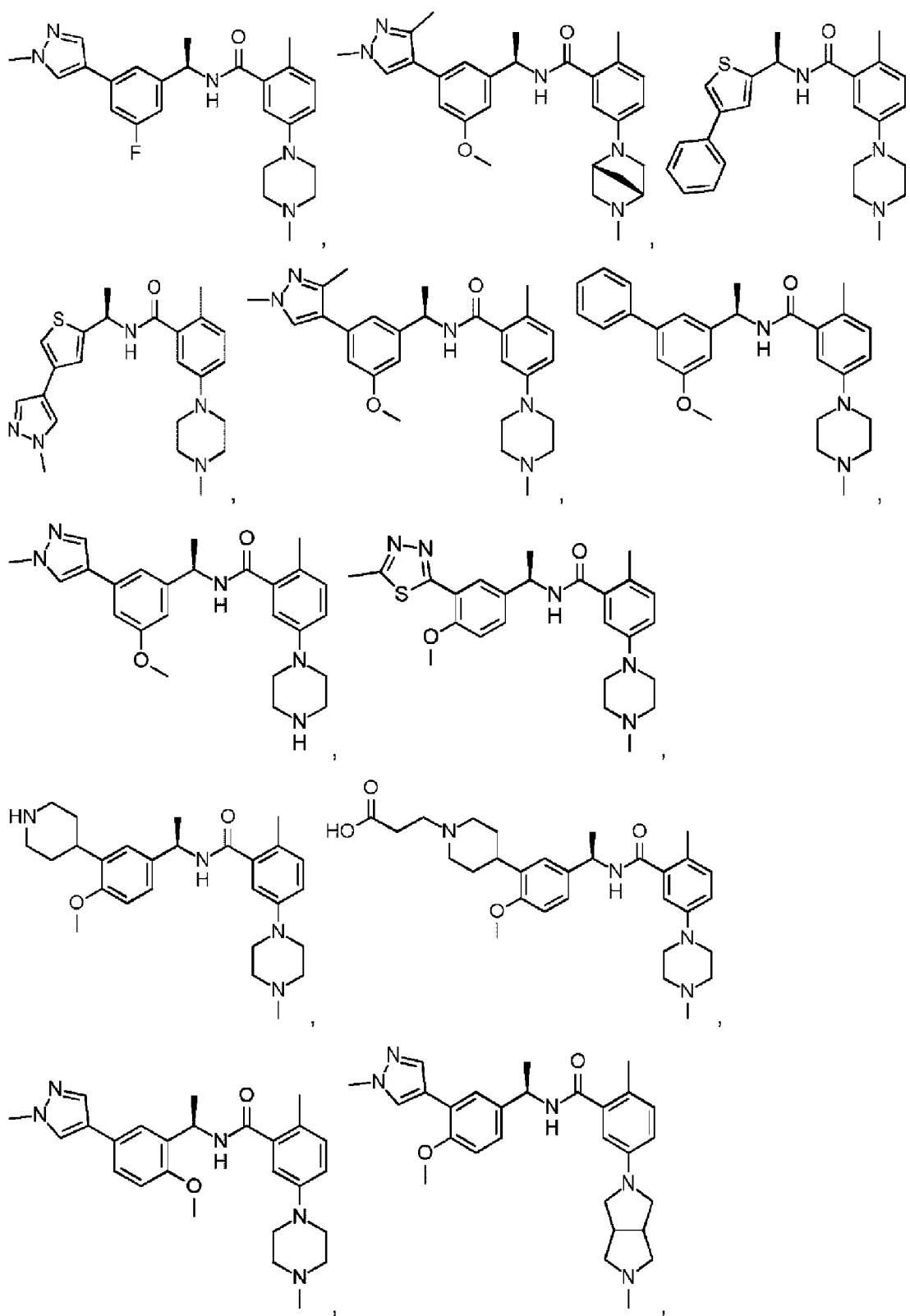


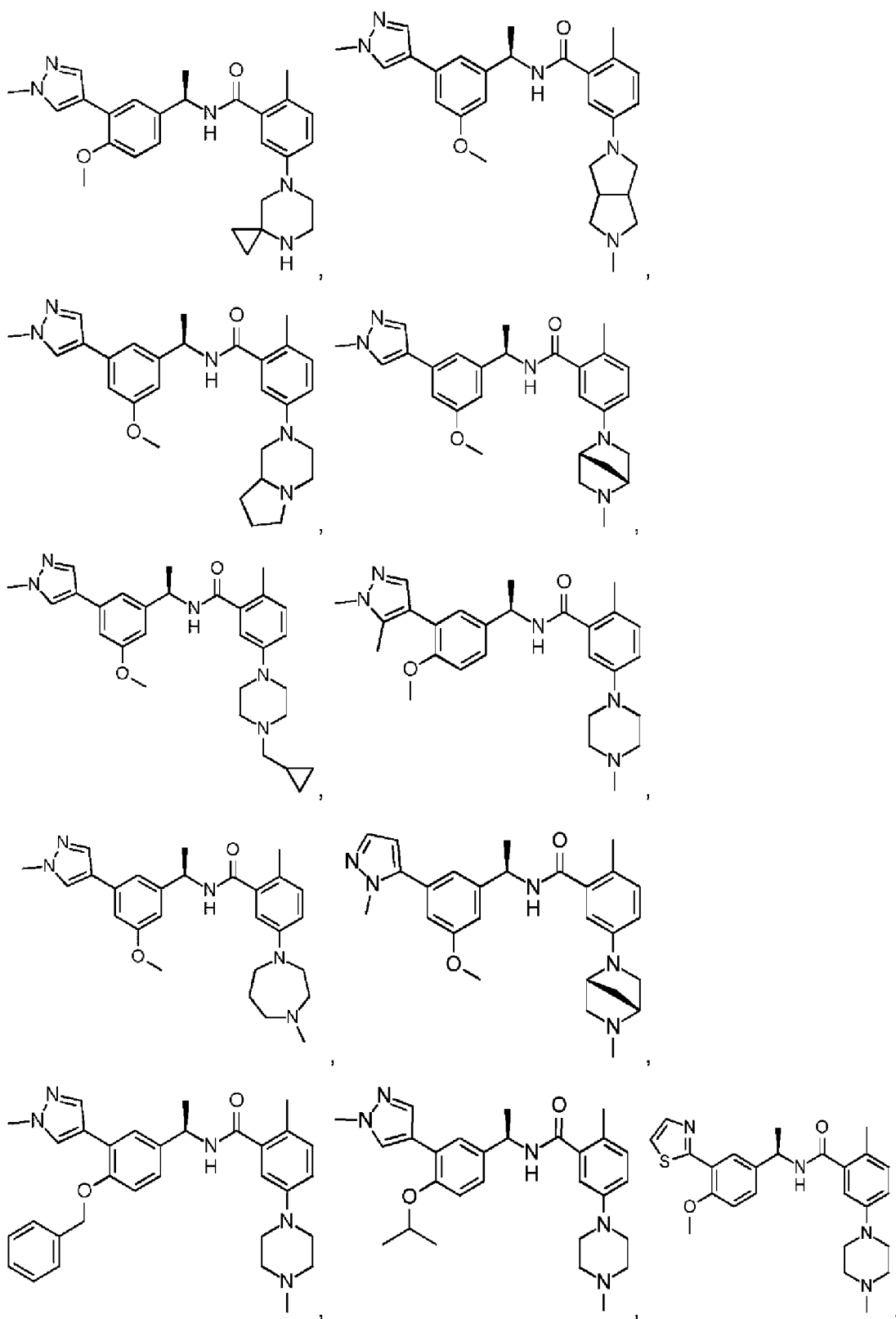


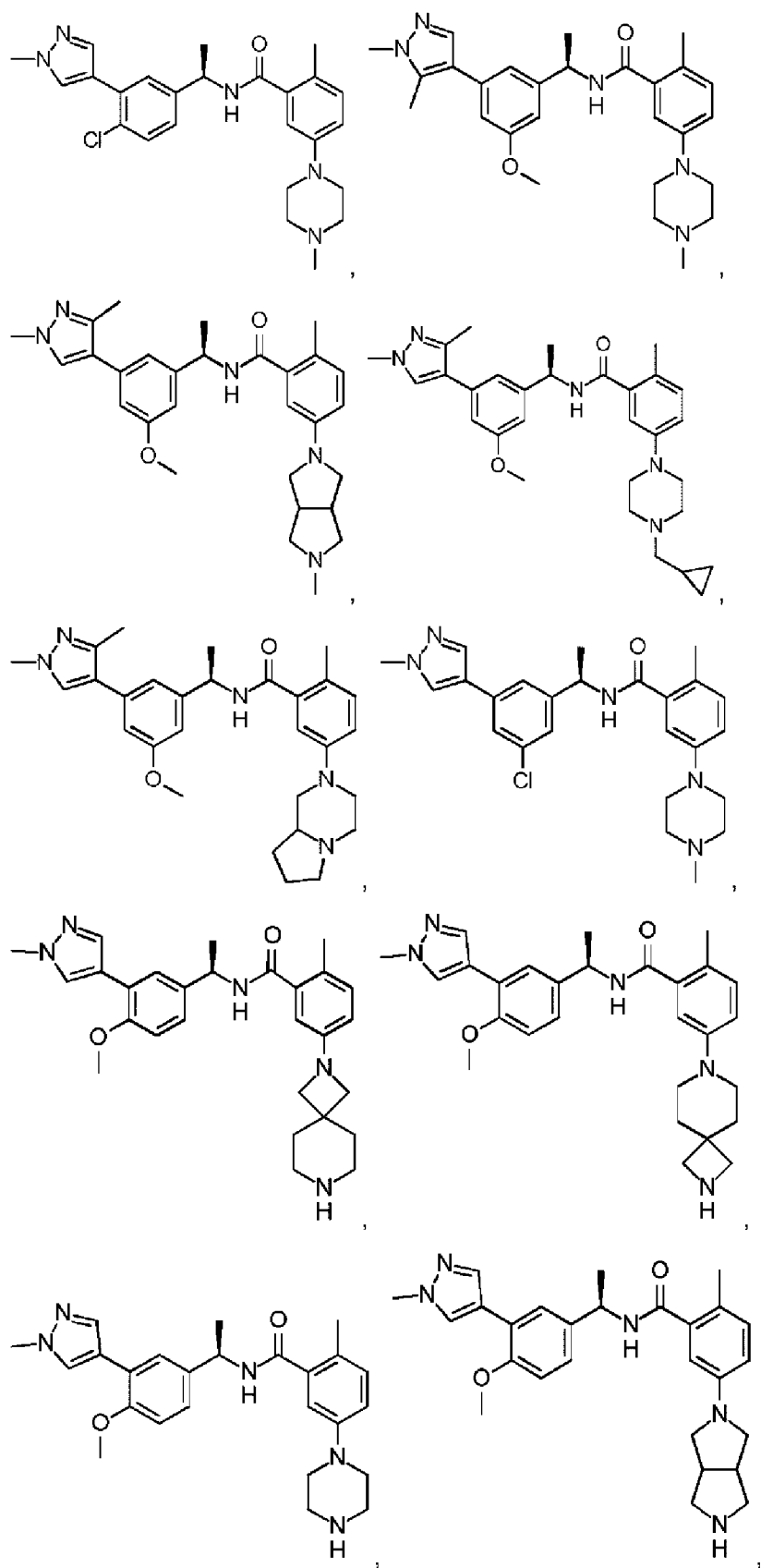


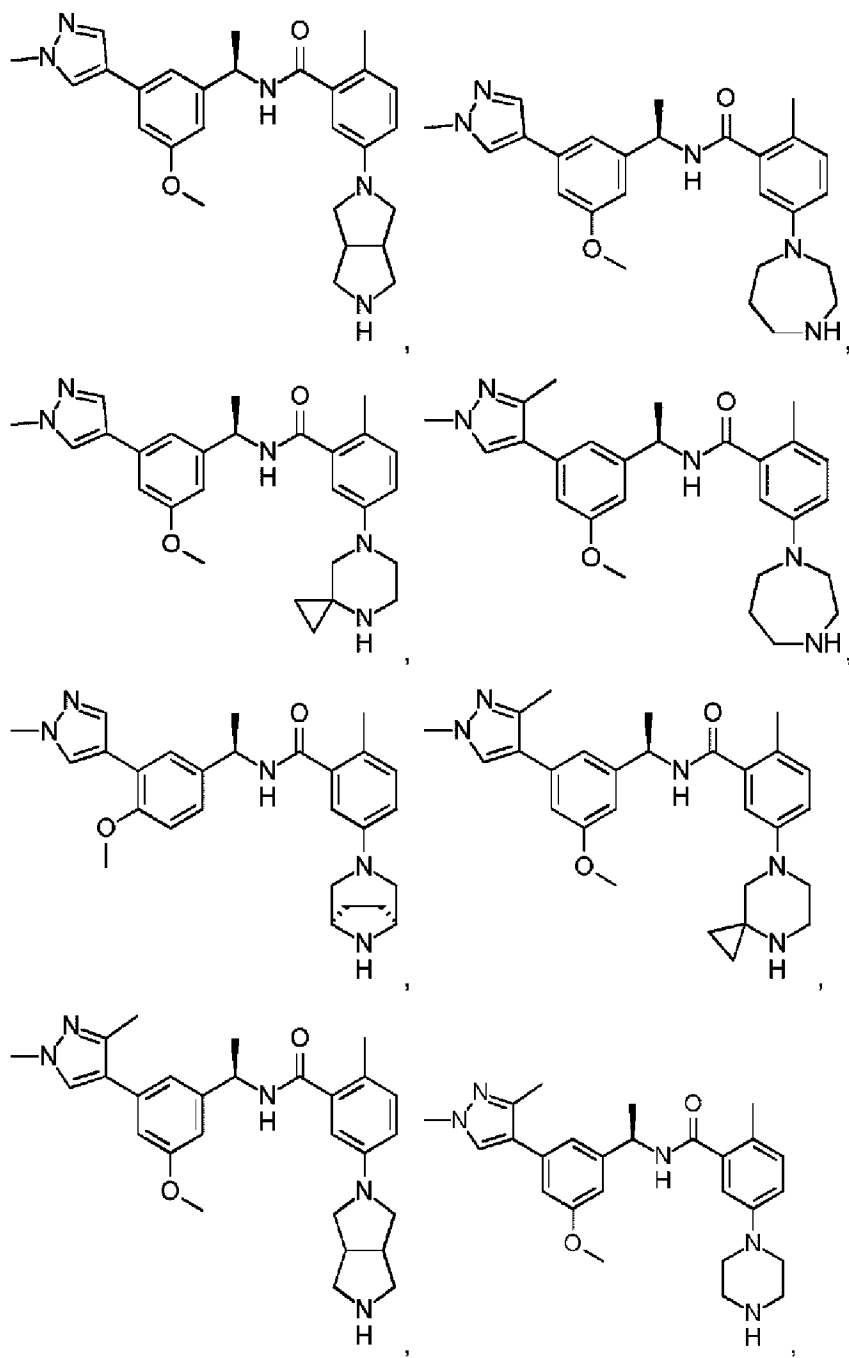


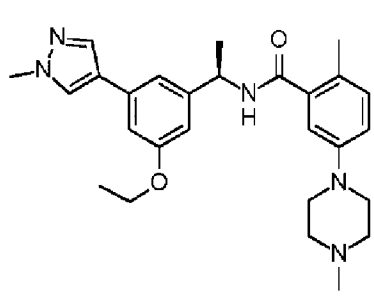
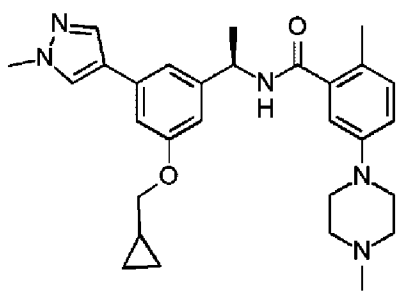
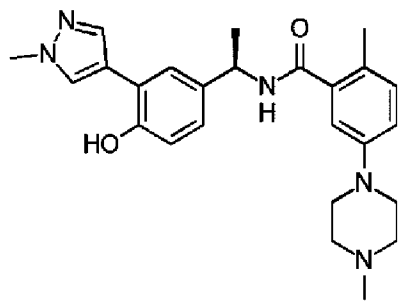
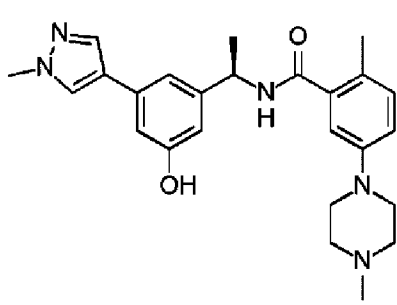
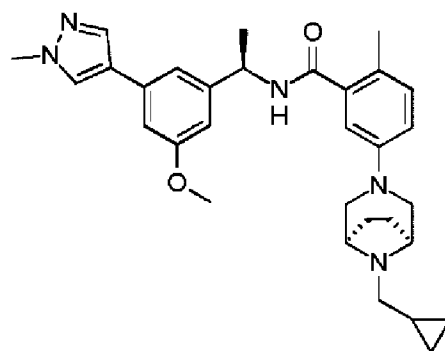
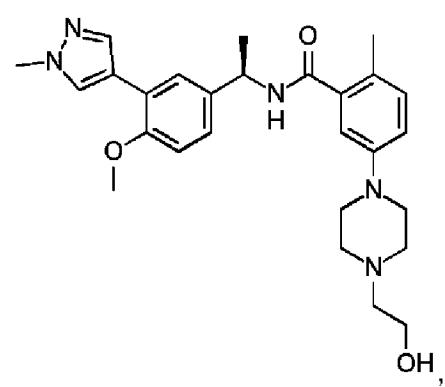
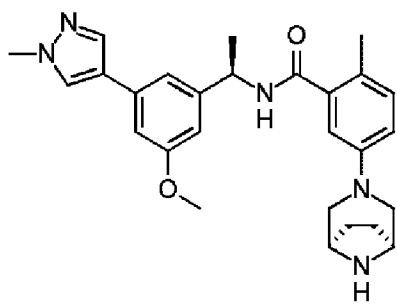
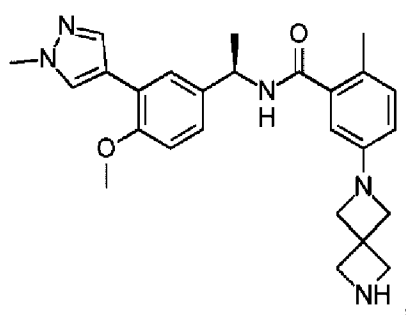
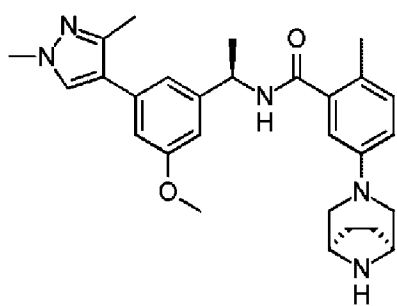


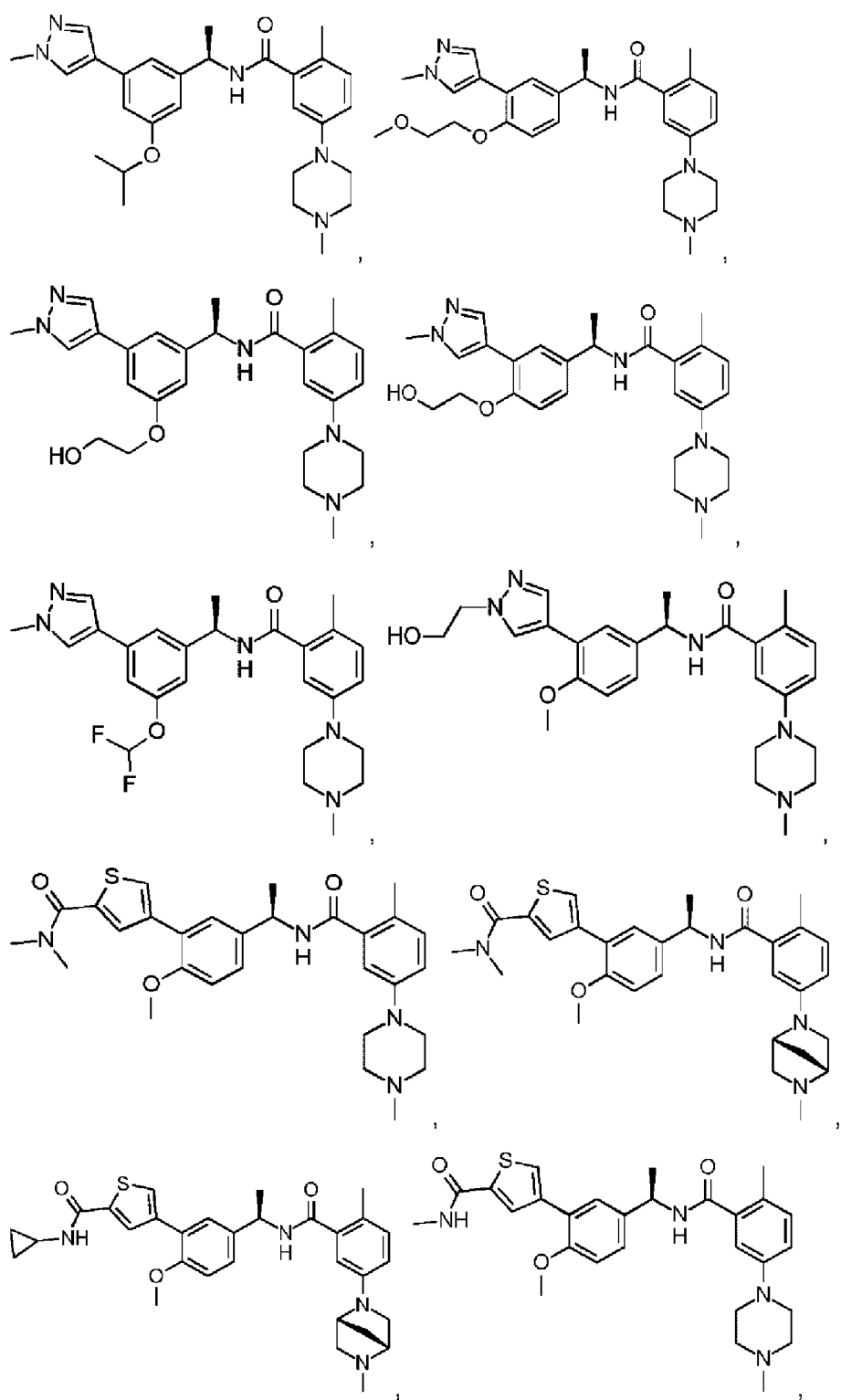




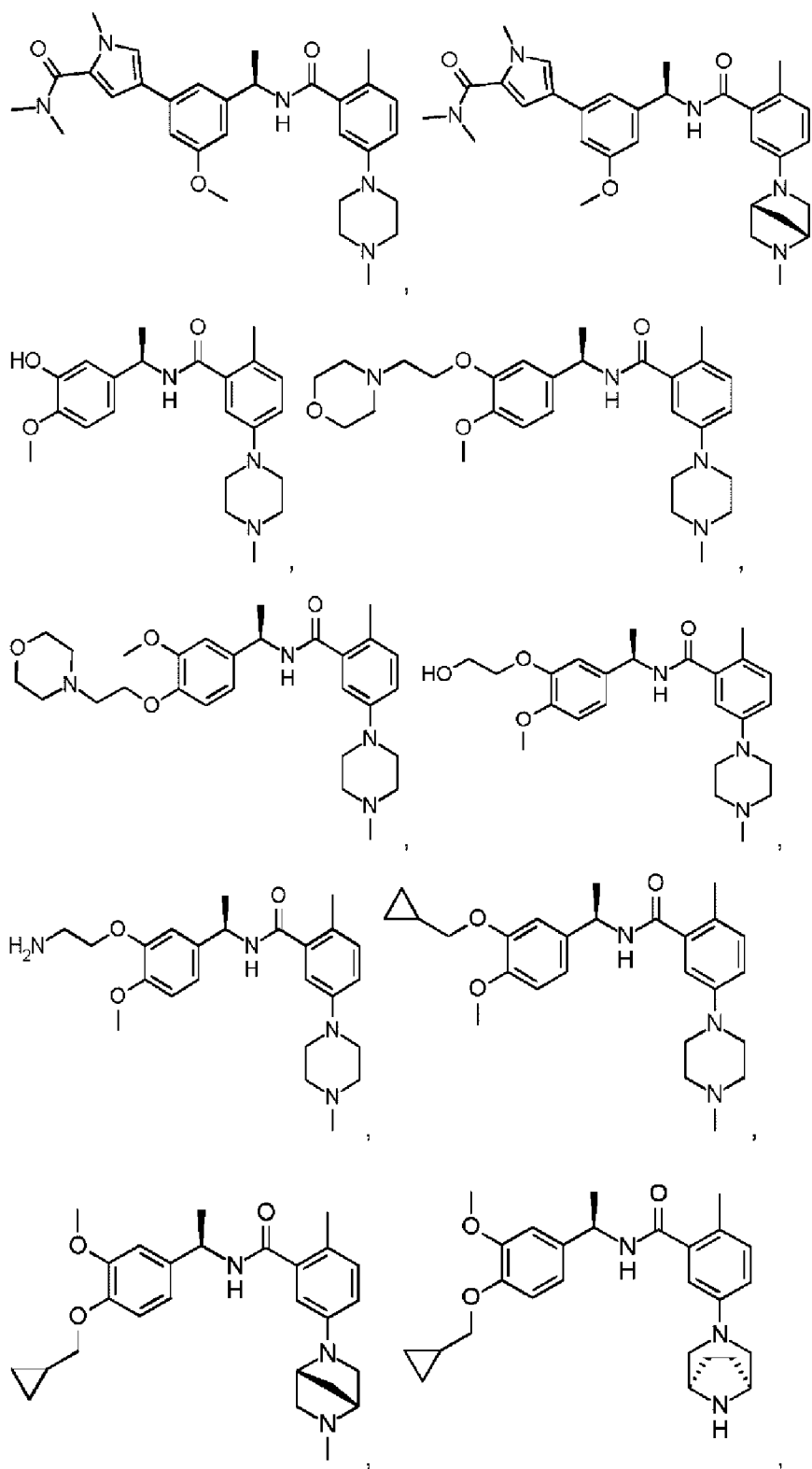


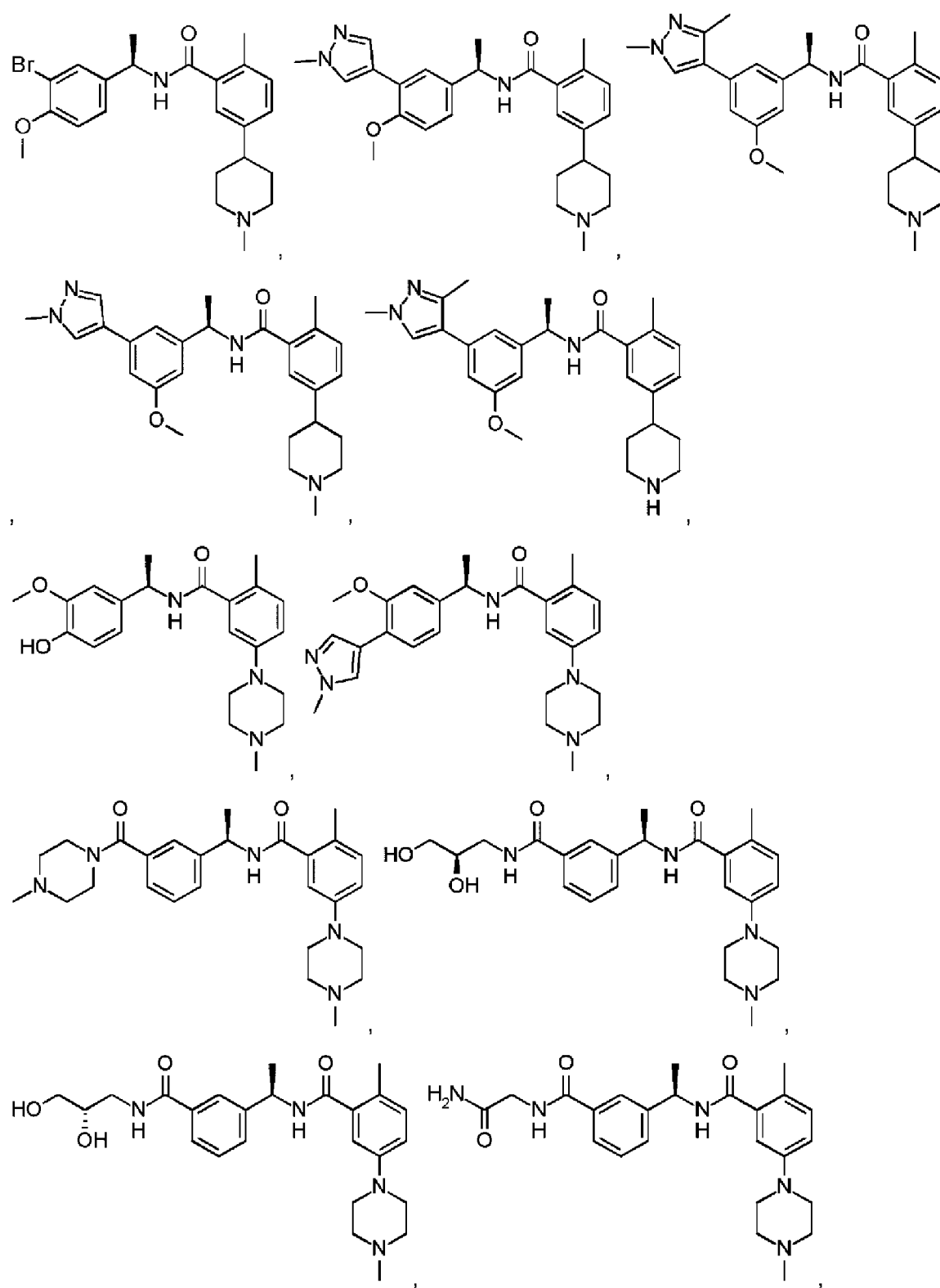


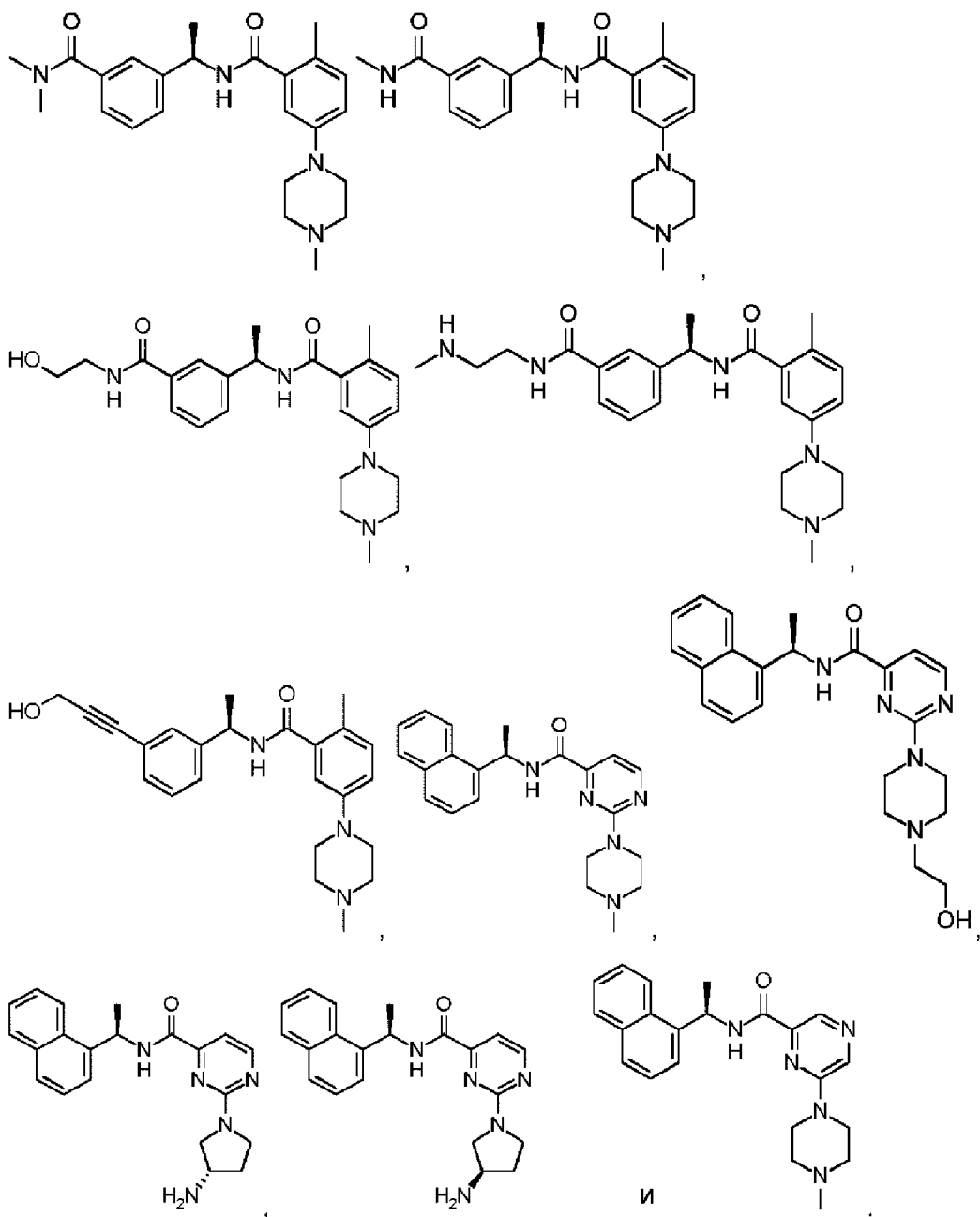












16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

17. Соединение по любому из пп.1-15 или композиция по п.16 для применения в ингибировании активности PLpro.

18. Соединение по любому из пп.1-15, его фармацевтически приемлемая соль или композиция по п.16 для применения при лечении вирусной инфекции.

19. Соединение для применения по п.18, отличающееся тем, что вирусная инфекция представляет собой заболевание или нарушение, вызванное коронавирусами, ротавирусами, норовирусами, энтеровирусами, вирусами гепатита (например, HAV, HBV, HCV, HDV, HEV), герпесвирусами, папилломавирусами, арбовирусами (например, вирусом Западного Нила, вирусом Зика, вирусом Денге), эболавирусами, вирусом

бешенства или вирусом краснухи.

20. Соединение или композиция для применения по п.19, отличающееся тем, что заболевание или нарушение вызвано коронавирусами.

21. Соединение или композиция для применения по п.20, отличающееся тем, что заболевание или нарушение выбрано из: коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), ближневосточного респираторного синдрома (MERS), острой респираторной вирусной инфекции или других коронавирусных инфекций.