

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491002 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.13

(22) Дата подачи заявки  
2022.10.17

(51) Int. Cl. C07D 295/16 (2006.01)  
C07D 405/06 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 487/10 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61K 31/495 (2006.01)  
A61K 31/397 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ВИДЕ ИНГИБИТОРОВ GPR183

(31) PCT/CN2021/124341;  
PCT/CN2022/114934

(32) 2021.10.18; 2022.08.25

(33) CN

(86) PCT/CN2022/125632

(87) WO 2023/066190 2023.04.27

(71) Заявитель:

НАНЬЦЗИН ИМЬЮНОФЕЙДЖ  
БАЙОТЕК КО., ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:

Си Цзяньбэй, Фань Гохуан, Ван  
Цзяньфэй (CN)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к соединениям в виде ингибиторов GPR183, способам получения этих соединений, композициям и их применению для лечения или предотвращения видов рака, аутоиммунных заболеваний, боли и остеопороза с помощью ингибиторов GPR183, нацеленных на иммунные клетки.

A1

202491002

202491002

A1

## СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ВИДЕ ИНГИБИТОРОВ GPR183

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям в виде ингибиторов GPR183, способам получения этих соединений, композициям и их применению для лечения или предотвращения видов рака, аутоиммунных заболеваний, боли и остеопороза с помощью ингибиторов GPR183, нацеленных на иммунные клетки.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Семитрансмембранный сопряженный с G-белком рецептор гена 2, индуцированного EBV (EBI2), также известный как GPR183, был идентифицирован, когда было обнаружено, что его экспрессия сильно повышается в В-клетках при заражении EBV. После первоначальной идентификации экспрессии EBI2 в В-клетках стало ясно, что EBI2 экспрессируется в нескольких клетках гемопоэтической линии, включая (в дополнение к В-клеткам) Т-клетки, естественные клетки-киллеры, моноциты, макрофаги, дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты и остеокласты. Кроме того, экспрессия EBI2 была охарактеризована в астроцитах и на ранних стадиях развития иммунных клеток, включая гемопоэтические стволовые и прогениторные клетки и тимоциты.

[0003] Лиганды GPR183 были идентифицированы как оксистеролы, которые возникают в результате окисления холестерина.  $7\alpha,25$ -дигидроксихолестерин ( $7\alpha,25$ -диГХ) имеет самую сильную аффинность к GPR183,  $7\alpha,27$ -диГХ демонстрирует вторую по величине аффинность, тогда как другие оксистеролы (моногидроксилированные оксистеролы 25-ГХ и  $7\alpha$ -ГХ) показывают значительно меньшую активность. Для синтеза лиганда GPR183  $7\alpha,25$ -диГХ требуется две стадии гидроксилирования: в положении 25 с помощью фермента холестерин-25-гидроксилазы (CH25H) и в положении  $7\alpha$  с помощью члена подсемейства В1 семейства 7 цитохрома Р450 (CYP7B1). Деградация  $7\alpha,25$ -диГХ катализируется ферментом гидрокси- $\delta$ -5-стероидной дегидрогеназой,  $3\beta$ - и стероидной  $\delta$ -изомеразой.

[0004] Связывание оксистеролов с GPR183 приводит к высвобождению внутриклеточного кальция, подавлению цАМФ и интернализации GPR183. Наиболее важным последствием активации GPR183 является миграция клеток, экспрессирующих GPR183, по направлению к более высоким концентрациям  $7\alpha,25$ -диГХ. GPR183 способствует на различных уровнях координации межклеточным взаимоотношениям, модулируя миграцию и позиционирование ДК, Т-клеток и В-клеток. Помимо поддержки миграции лимфоцитов и ДК, GPR183 координирует миграцию врожденных лимфоидных клеток (ILC). GPR183 также способствует организации лимфоидной ткани кишечника.

**[0005]** Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) связали систему GPR183-оксистерол с воспалительными заболеваниями кишечника (IBD). Экспериментальные наблюдения указывают на важную роль GPR183 в воспалении и патогенезе колита, например, в мышинной модели колита с антителами к CD40. Аналогично, GPR183 оказывает провоспалительное действие на мышинной модели хронического колита с IL-10. Имеются убедительные и последовательные доказательства повышенной экспрессии ферментов, синтезирующих лиганд GPR183  $7\alpha,25$ -диГХ, в образцах человека и различных мышинных моделях колита, а уровни ферментов коррелируют с тяжестью воспаления. На данный момент в нескольких исследованиях было непосредственно проверено, что EB12 играет роль в патогенезе аутоиммунного заболевания. Одно из этих исследований указывает на роль EB12 в привлечении патогенных Т-клеток в ЦНС в модели ЕАЕ, что позволяет предположить, что EB12 является важным регулятором аутоиммунного заболевания.

**[0006]** GPR183-оксистерин также способствует миграции предшественников остеокластов на поверхность костей и регулирует гомеостаз костной массы. Исследование показывает, что GPR183 усиливает развитие крупных остеокластов, способствуя подвижности предшественников остеокластов, облегчая взаимодействие между клетками и их слияние *in vitro* и *in vivo*. GPR183 также необходим и является достаточным для направления предшественников остеокластов (ОСР) к поверхности кости. Нарушение передачи сигналов GPR183 привело к увеличению костной массы у самцов мышей и защитило самок мышей от остеопороза, обусловленного возрастом и дефицитом эстрогена.

**[0007]** Ось GPR183-оксистерол в спинном мозге также способствует возникновению нейропатической боли. При моделировании в кремнии была проверена библиотека из 5 миллионов соединений для идентификации нескольких новых низкомолекулярных антагонистов GPR183 с наномолярной активностью. Эти соединения были способны антагонизировать индуцированную  $7\alpha,25$ -диГК подвижность кальция *in vitro* со значениями IC50 ниже 50 нМ. Интратекальные инъекции *in vivo* этих антагонистов во время болевого пика после операции по поводу хронической констрикционной травмы (CCI) устраняли аллодинию у самцов и самок мышей. Резкое интратекальное введение лиганда GPR183,  $7\alpha,25$ -диГК вызывало дозозависимую аллодинию у не получавших лечение мышей. Важно отметить, что этот эффект блокировался с помощью антагонистов GPR183, что позволяет предположить, что спинальная активация GPR183 является проноцицептивной. Исследование выявляет роль GPR183 в развитии нейропатической боли и определяет GPR183 как потенциальную цель для терапевтического вмешательства.

**[0008]** Ось GPR183-оксистерин также играет роль в развитии неалкогольной жировой

болезни печени. GPR183 экспрессируется в клеточных линиях гепатомы человека, и его экспрессия индуцируется *in vivo* в печени мышей после диеты с высоким содержанием жиров. Активация GPR183 ингибирует накопление жира в первичных гепатоцитах мыши и клетках HepG2 через белки Gi/o, p38 MAPK, PI3K и AMPK.

**[0009]** Francois Gessier et. al. выделили соединение 4m, то есть (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)-проп-2-ен-1-он, которое, как предполагается, играет функциональную роль в пути оксистерол/EVI2 в этих иммунных клетках (J. Med. Chem. 2014, 57, 3358-3368). Однако соединение 4m в работе Francois Gessier et. al. оказалось очень плохо растворимым и имело плохую фармакокинетику (например, плохую стабильность микросом печени, плохую стабильность гепатоцитов, плохую стабильность плазмы человека, плохой клиренс, более короткий период полувыведения, более низкое  $V_{ss}$  и более низкое воздействие AUC), более высокое ингибирование CYP и более высокое ингибирование канала hERG.

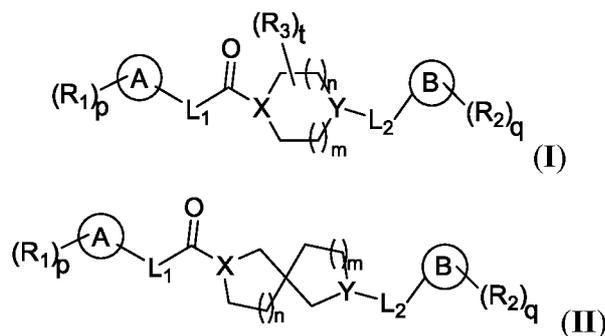
**[0010]** С учетом роли, которую GPR183 играет в патогенезе различных заболеваний, желательно получить соединения, которые ингибируют активность GPR183 для применения в лечении заболеваний, опосредованных GPR183, таких как рак, аутоиммунные заболевания, заболевания печени, остеопороз и нейропатическая боль; и имеют лучшую растворимость, хорошую проницаемость, лучшую фармакокинетику (например, стабильность микросом печени, стабильность гепатоцитов, стабильность плазмы крови человека, лучший клиренс, более длительный период полувыведения, более высокий  $V_{ss}$  и более высокую экспозицию AUC), более низкое или полное отсутствие ингибирования CYP и более низкое или полное ингибирование канала hERG, чтобы иметь хорошую лекарственную пригодность, например, низкую гепатотоксичность, большую переносимость, большую безопасность и большую эффективность.

### **КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0011]** Предложен ряд новых соединений в виде ингибиторов GPR183. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что структурные модификации соединений предшествующего уровня техники, особенно изменение кольца B в формуле (I) настоящего изобретения, привели к получению ряда новых соединений, которые демонстрируют лучшую растворимость, лучшую фармакокинетику (например, стабильность в микросомах печени, стабильность в гепатоцитах, стабильность в плазме крови человека, лучший клиренс, более длительный период полувыведения, более высокий  $V_{ss}$  и более высокую экспозицию AUC), более низкое или полное отсутствие ингибирования CYP и более низкое или полное ингибирование канала hERG, низкую гепатотоксичность, большую переносимость, большую безопасность, большую эффективность и сравнимые хемотаксис

и способность к подвижности Ca<sup>+</sup>.

[0012] Предложено соединение формулы (I) или (II)



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,  
где

кольцо А представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероциклил, бициклический 7-12-членный гетероциклил, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил;

р равно 0, 1 или 2;

R<sub>1</sub> представляет собой галоген, циано, C<sub>1-6</sub>алкил или галогенC<sub>1-6</sub>алкил;

L<sub>1</sub> представляет собой прямую связь, C<sub>1-6</sub>алкилен, C<sub>2-6</sub>алкенилен, C<sub>2-6</sub>алкинилен или C<sub>3-6</sub>циклоалкилен;

X представляет собой CR<sub>a</sub> или N и Y представляет собой CR<sub>b</sub> или N, где каждый R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксиль или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый m и n независимо равен 0, 1 или 2;

t равно 0, 1 или 2;

R<sub>3</sub> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или галогенC<sub>1-6</sub>алкил;

L<sub>2</sub> представляет собой прямую связь, -C(O)-, \*<sup>1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-C(O)-NR<sub>c</sub>-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-NR<sub>c</sub>-C(O)-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-\*<sup>2</sup> или -NR<sub>c</sub>-, где каждый R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил, и где символ \*<sup>2</sup> относится к положению, присоединенному к кольцу В, а символ \*<sup>1</sup> относится к положению, противоположному кольцу В в формуле (I);

кольцо В представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероциклил, бициклический 7-12-членный гетероциклил, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил;

q равно 0, 1 или 2;

R<sub>2</sub> представляет собой галоген, оксо, C<sub>1-6</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил или -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил- или

моноциклический 5-9-членный гетероцикл,

При условии, что указанное соединение не является ни одним из следующих соединений:

(2E)-3-(4-бромфенил)-1-{4-[(4-метоксифенил)карбонил]пиперазинил}проп-2-ен-1-он;

3-(4-бромфенил)-1-{4-[(4-метоксифенил)карбонил]пиперазинил}проп-2-ен-1-он;

3-(3,4-дихлорфенил)-1-{4-[(4-метоксифенил)карбонил]пиперазинил}проп-2-ен-1-он;

6-хлориндол-2-ил-4-[(4-метоксифенил)карбонил]пиперазинилкетон;

3-(2H-бензо[d][1,3]диоксолен-5-ил)-1-{4-[(4-метоксифенил)карбонил]пиперазинил}проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(4-(1,4-оксазепан-4-карбонил)пиперидин-1-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-морфолиноазепан-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлорофенил)-1-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(4-(азетидин-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(4-(азетидин-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(2-бромфенил)-1-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,3-дигидробензофуран-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанон; или

(5-хлор-1H-индол-2-ил)(4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метанон.

### **Определение кольца А**

**[0013]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероцикл, бициклический 7-12-членный гетероцикл, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, циано, C<sub>1</sub>-алкила или галогенC<sub>1</sub>-алкила.

**[0014]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил, который является незамещенным или замещен одним или двумя галогенами. В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил, замещенный одним галогеном в положении 4, предпочтительно кольцо А представляет собой 4-бромфенил.

**[0015]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероарил, выбранный из пиридина, пиридина

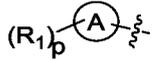
или пиримидинила, предпочтительно пиридин-3-ила, пиридин-4-ила или пиримидин-5-ила, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, циано или C<sub>1-6</sub>алкила.

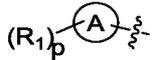
**[0016]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный гетероарил, выбранный из индолила, пирролопиридинила или бензоимидазолила, предпочтительно 1Н-индол-2-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ила, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ила, 1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ила, пиазоло[1,5-*a*]пиридин-2-ила или 1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ила, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя галогенами.

**[0017]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный гетероциклил, который представляет собой бензоконденсированный гетероциклил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления бензоконденсированный гетероциклил представляет собой индолинил, изоиндолинил, бензопиранил, дигидротиазолопиримидинил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил, дигидробензофуранил, дигидробензоксазинил, дигидробензоимидазолил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, бензодиоксолил, бензодиоксонил, хроманил, хроменил, октагидрохроменил, дигидробензодиоксинил, дигидробензоксезинил, дигидробензодиоксепинил, дигидротиенодиоксинил, дигидробензооксазепинил, тетрагидробензооксазепинил, дигидробензоазепинил, тетрагидробензоазепинил, изохроманил или хроманил.

**[0018]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный гетероциклил, выбранный из бензодиоксолила или дигидробензофуранила, предпочтительно бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ила или 2,3-дигидробензофуран-6-ила, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя галогенами.

**[0019]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный циклоалкил, выбранный из дигидро-1Н-инден-2-ила, который является незамещенным или замещен одним или двумя галогенами.

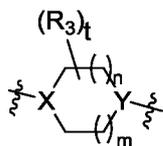
**[0020]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-цианофенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, 5-хлор-1Н-индол-2-ил, 1Н-индол-2-ил, 5-фтор-1Н-индол-2-ил, 5-фтор-1Н-индол-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил, 1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ил, пиазоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, 5-хлор-1Н-

бензо[d]имидазол-2-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил или 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления фрагмент  $(R_1)_p$   представляет собой 4-бромфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 5-хлор-1H-индол-2-ил, 5-фтор-1H-индол-2-ил или 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил.

### Определение L<sub>1</sub>

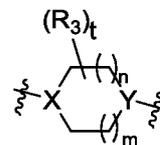
[0021] В некоторых вариантах осуществления L<sub>1</sub> представляет собой прямую связь, C<sub>1</sub>-алкилен, C<sub>2-6</sub>-алкенилен или C<sub>3-6</sub>-циклоалкилен. В некоторых дополнительных вариантах

осуществления L<sub>1</sub> представляет собой прямую связь, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- или . В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L<sub>1</sub> представляет собой связь или -CH=CH-. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L<sub>1</sub> представляет собой -CH=CH-.

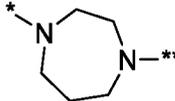
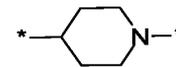
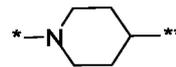
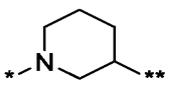
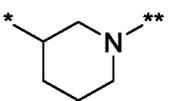
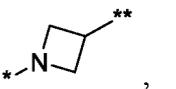
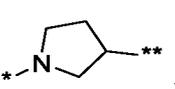
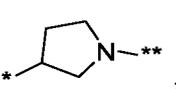
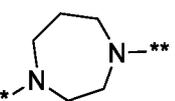
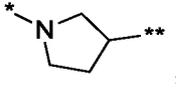


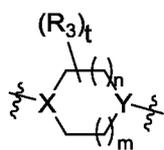
### Определение

[0022] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CR<sub>a</sub> или N и Y представляет собой CR<sub>b</sub> или N, где каждый R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксильный или C<sub>1-6</sub>-алкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, а n равно 1; или m равно 2, а n равно 1; или m равно 1, а n равно 2; или m равно 0, а n равно 0; или m равно 0, а n равно 1; или m равно 1, а n равно 0. В некоторых других вариантах осуществления X равно N, а Y равно N; и m равно 1, а n равно 1. В некоторых вариантах осуществления t равно 0, 1 или 2, предпочтительно 0.



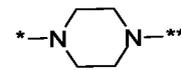
[0023] В некоторых дополнительных вариантах осуществления фрагмент

представляет собой , , , , , , , , ,  или , где символ \*\* относится к положению, присоединенному к L<sub>2</sub>, а символ



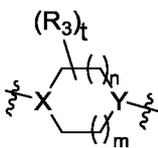
\* относится к положению, противоположному L<sub>2</sub> в формуле (I). В некоторых

предпочтительных вариантах осуществления фрагмент представляет собой

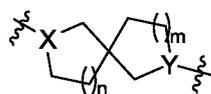
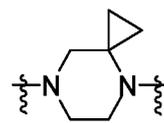


[0024] В некоторых вариантах осуществления два R<sup>3</sup>, присоединенные к одному и тому же атому углерода в кольце, образуют спироC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> углеродное кольцо. В некоторых

вариантах осуществления фрагмент

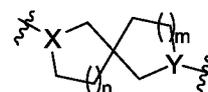


представляет собой



### Определение

[0025] В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N, а Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, а n равно 1; или m равно 2, а n равно 1; или m равно 1, а n равно 2; или m равно 0, а n равно 0; или m равно 0, а n равно 1; или m равно 1, а n равно 0. В некоторых дополнительных вариантах осуществления X представляет собой N, а Y представляет собой N; и m равно 0, а n равно 0.



[0026] В некоторых дополнительных вариантах осуществления фрагмент

представляет собой



### Определение L<sub>2</sub>

[0027] В некоторых вариантах осуществления L<sub>2</sub> представляет собой прямую связь, -C(O)-, \*<sup>1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-C(O)-NR<sub>c</sub>-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-NR<sub>c</sub>-C(O)-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-\*<sup>2</sup> или -NR<sub>c</sub>-, где каждый R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил, и где символ \*<sup>2</sup> относится к положению, присоединенному к кольцу В, а символ \*<sup>1</sup> относится к положению, противоположному кольцу В в формуле (I);

[0028] В некоторых дополнительных вариантах осуществления L<sub>2</sub> представляет собой прямую связь, -C(O)-, \*<sup>1</sup>-NH-C(O)-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-C(O)-NH-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-\*<sup>2</sup> или -NH-, где символ \*<sup>2</sup> относится к положению, прикрепленному к кольцу В, а символ \*<sup>1</sup> относится к положению, противоположному кольцу В в формуле (I). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления L<sub>2</sub> представляет собой прямую связь или -C(O)-, более предпочтительно -C(O)-.

### Определение кольца В

[0029] В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил,

моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероциклил, бициклический 7-12-членный гетероциклил, моноциклический 3- 8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, оксо, C<sub>1-6</sub>алкила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила или -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил- или моноциклический 5-9-членный гетероциклил.

**[0030]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил, замещенный -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил или моноциклический 5-9-членный гетероциклил, предпочтительно моноциклический 5-9-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом азота или кислорода, более предпочтительно азетидинил или тетрагидрофуранил, например, азетидин-3-ил или тетрагидрофуран-3-ил. Предпочтительно кольцо В представляет собой фенил, который представляет собой метокси, дифторметокси, азетидин-3-илокси или (тетрагидрофуран-3-ил)окси.

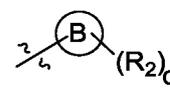
**[0031]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо В представляет собой моноциклический 3-8-членный циклоалкил, который является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила или -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил. Предпочтительно кольцо В представляет собой циклопропил или циклогексил, который является незамещенным или замещен гидроксидом или метокси.

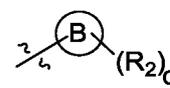
**[0032]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо В представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена или OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил-. Предпочтительно кольцо В представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил, который является незамещенным или замещен, как определено выше. Более предпочтительно кольцо В представляет собой пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиридин-5-ил, пиримидин-5-ил, пиримидин-4-ил или пиразин-2-ил, который является незамещенным или замещен оксо, метокси или 2-метоксиэтокси.

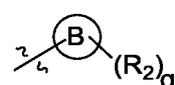
**[0033]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо В представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероциклил или бициклический 7-12-членный гетероциклил, каждый из которых является незамещенным или замещен оксо, галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом. Предпочтительно кольцо В представляет собой пиперидинил, тетрагидропиранил, оксетанил, морфолино, бензодиоксолил или дигидробензофуранил;

более предпочтительно кольцо В представляет собой пиперидин-4-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил, оксетан-3-ил, морфолино, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил или 2,3-дигидробензофуран-5-ил.

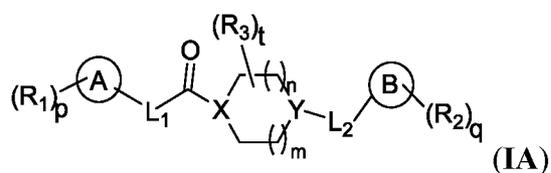
**[0034]** В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероарил или бициклический 7-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена или C<sub>1</sub>-алкила. Предпочтительно кольцо В представляет собой имидазолил, индолинил, бензофуранил или бензоимидазолил, который является незамещенным или замещен оксо; более предпочтительно кольцо В представляет собой 1Н-имидазол-4-ил, 1Н-индол-5-ил, бензофуран-5-ил или 1Н-бензо[d]имидазол-5-ил, каждый из которых является незамещенным или замещен оксо.



**[0035]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления фрагмент  представляет собой 4-метоксифенил, 4-(дифторметокси)фенил, 4-(азетидин-3-илокси)фенил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил, 4-метоксициклогексил, 4-гидроксициклогексил, циклопропил, 6-метоксипиридин-3-ил, 5-метоксипиридин-2-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 2-оксопиридин-5-ил, 2-метоксипиримидин-5-ил, 2-метоксипиримидин-4-ил, 5-метоксипиразин-2-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил, оксетан-3-ил, морфолино, 1Н-имидазол-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 1,3-дигидро-2Н-2-оксобензо[d]имидазол-5-ил, 1Н-бензо[d]имидазол-5-ил, 2-оксоиндолин-5-ил, 1Н-индол-5-ил или бензофуран-5-ил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления

фрагмент  представляет собой 4-метоксициклогексил, оксетан-3-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил, 2-оксопиридин-5-ил, 2-оксоиндолин-5-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 1Н-индол-5-ил, бензофуран-5-ил, 1Н-бензо[d]имидазол-5-ил, 2-метоксипиримидин-5-ил, 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил или 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, более предпочтительно оксетан-3-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 2-метоксипиримидин-5-ил или 6-метоксипиридин-3-ил.

**[0036]** Предложено соединение формулы ((IA))



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,  
где

кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный гетероцикл;

р равно 0, 1 или 2;

R<sub>1</sub> представляет собой галоген, циано, C<sub>1-6</sub>алкил или галогенC<sub>1-6</sub>алкил;

L<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, C<sub>2-6</sub>алкенилен, C<sub>2-6</sub>алкинилен или C<sub>3-6</sub>циклоалкилен;

X представляет собой CR<sub>a</sub> или N и Y представляет собой CR<sub>b</sub> или N, где каждый R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксиль или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый m и n независимо равен 0, 1 или 2;

t равно 0, 1 или 2;

R<sub>3</sub> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или галогенC<sub>1-6</sub>алкил;

L<sub>2</sub> представляет собой прямую связь, -C(O)-, \*<sup>1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-C(O)-NR<sub>c</sub>-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-NR<sub>c</sub>-C(O)-\*<sup>2</sup>, \*<sup>1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-\*<sup>2</sup> или -NR<sub>c</sub>-, где каждый R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил, и где символ \*<sup>2</sup> относится к положению, присоединенному к кольцу В, а символ \*<sup>1</sup> относится к положению, противоположному кольцу В в формуле (I);

кольцо В представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероцикл, бициклический 7-12-членный гетероцикл, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил;

q равно 0, 1 или 2;

R<sub>2</sub> представляет собой галоген, оксо, C<sub>1-6</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил или -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил- или моноциклический 5-9-членный гетероцикл.

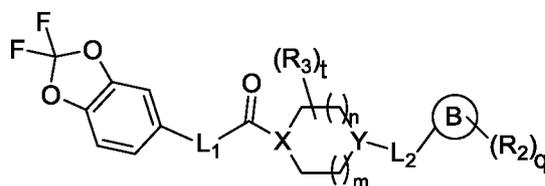
**[0037]** В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный гетероцикл, который представляет собой бензоконденсированный гетероцикл. В некоторых дополнительных вариантах осуществления бензоконденсированный гетероцикл представляет собой индолин, изоиндолин, бензопиран, дигидротиазолопиримидин, тетрагидрохинолин, тетрагидроизохинолин, дигидробензофуран, дигидробензоксазин, дигидробензоимидазол, тетрагидробензотиен, тетрагидробензофуран, бензодиоксили, бензодиоксонил, хроманил, хроменил, октагидрохроменил,

дигидробензодиоксинил, дигидробензоксезинил, дигидробензодиоксепинил, дигидротиенодиоксинил, дигидробензооксазепинил, тетрагидробензооксазепинил, дигидробензоазепинил, тетрагидробензоазепинил, изохроманил или хроманил.

**[0038]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный гетероцикл, выбранный из бензодиоксолила или дигидробензофуранила, предпочтительно бензо[d][1,3]диоксол-5-ила или 2,3-дигидробензофуран-6-ила, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя галогенами.

**[0039]** В некоторых вариантах осуществления переменные  $L_1$ ,  $R_3$ ,  $t$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $L_2$ , кольцо В,  $R_2$  и  $q$  определены, как для формулы (I).

**[0040]** Предложено соединение формулы ((III))



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные  $L_1$ ,  $R_3$ ,  $t$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $L_2$ , кольцо В,  $R_2$  и  $q$  определены, как для формулы (I).

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления формулы (IA) или (III)  $L_1$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкенилен. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $L_1$  представляет собой  $-CH=CH-$ .

**[0042]** В некоторых вариантах осуществления формулы (IA) или (III)  $X$  представляет собой N и  $Y$  представляет собой N; и  $m$  равно 1 и  $n$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $t$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $L_2$  представляет собой  $-C(O)-$ .

**[0043]** В некоторых вариантах осуществления формулы (IA) или (III) кольцо В представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероцикл, бициклический 7-12-членный гетероцикл, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, оксо,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила или  $-OR_f$ , где  $R_f$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил- или моноциклический 5-9-членный гетероцикл.

**[0044]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления формулы (IA) или (III) кольцо В представляет собой фенил, замещенный  $-OR_f$ , где  $R_f$  представляет собой водород,

C<sub>1-6</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил или моноциклический 5-9-членный гетероциклил, предпочтительно моноциклический 5-9-членный гетероциклил, содержащий один гетероатом азота или кислорода, более предпочтительно азетидинил или тетрагидрофуранил, например, азетидин-3-ил или тетрагидрофуран-3-ил. Предпочтительно кольцо В представляет собой фенил, который представляет собой метокси, дифторметокси, азетидин-3-илокси или (тетрагидрофуран-3-ил)окси.

**[0045]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления формулы (IA) или (III) кольцо В представляет собой моноциклический 3-8-членный циклоалкил, который является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила или -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил. Предпочтительно кольцо В представляет собой циклопропил или циклогексил, который является незамещенным или замещен гидроксидом или метокси.

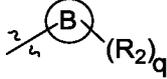
**[0046]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления формулы (IA) или (III) кольцо В представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена или OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил. Предпочтительно кольцо В представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиазинил, который является незамещенным или замещен, как определено выше. Более предпочтительно кольцо В представляет собой пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиридин-5-ил, пиримидин-5-ил, пиримидин-4-ил или пиазин-2-ил, который является незамещенным или замещен оксо, метокси или 2-метоксиэтокси.

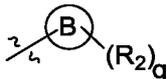
**[0047]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления формулы (IA) или (III) кольцо В представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероциклил или бициклический 7-12-членный гетероциклил, каждый из которых является незамещенным или замещен оксо, галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом. Предпочтительно кольцо В представляет собой пиперидинил, тетрагидропиранил, оксетанил, морфолино, бензодиоксолил или дигидробензофуранил; более предпочтительно кольцо В представляет собой пиперидин-4-ил, тетрагидро-2Н-пиранил-4-ил, оксетан-3-ил, морфолино, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил или 2,3-дигидробензофуран-5-ил.

**[0048]** В некоторых вариантах осуществления формулы (IA) или (III) кольцо В представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероарил или бициклический 7-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена или C<sub>1-6</sub>алкила. Предпочтительно кольцо В представляет собой имидазолил, индолинил, бензофуранил или бензоимидазолил, который является незамещенным или замещен оксо; более предпочтительно кольцо В представляет собой 1Н-

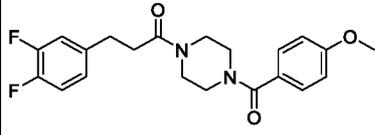
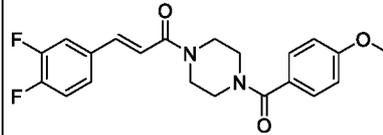
имидазол-4-ил, 1H-индол-5-ил, бензофуран-5-ил или 1H-бензо[d]имидазол-5-ил, каждый из которых является незамещенным или замещен оксо.

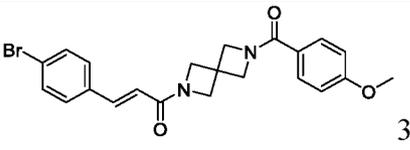
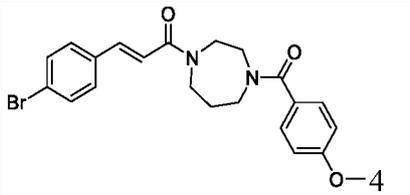
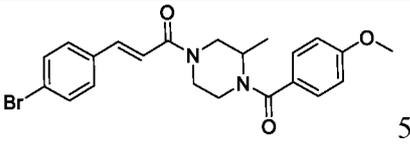
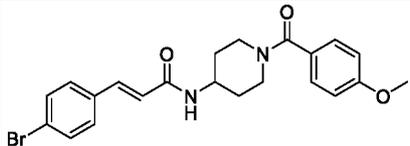
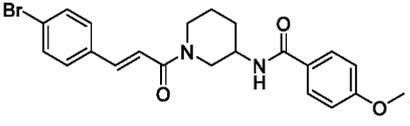
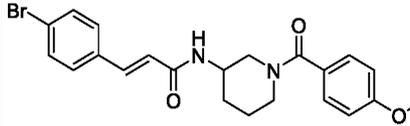
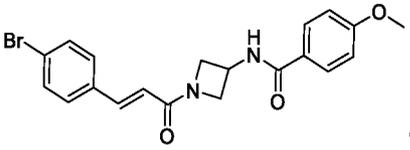
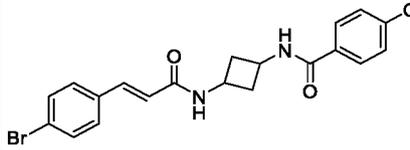
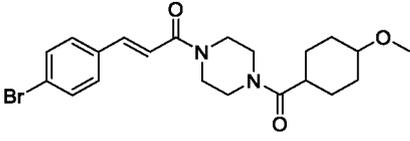
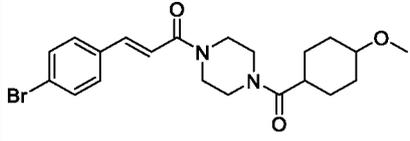
**[0049]** В некоторых дополнительных вариантах осуществления формулы (IA) или (III)

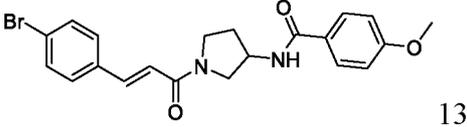
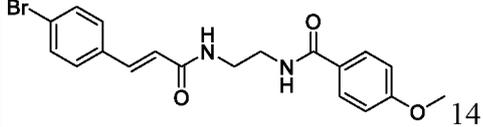
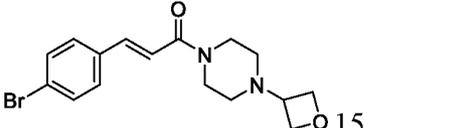
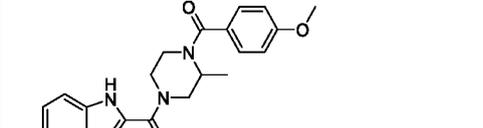
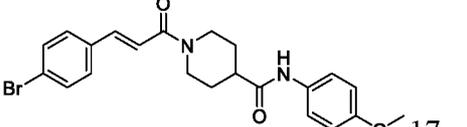
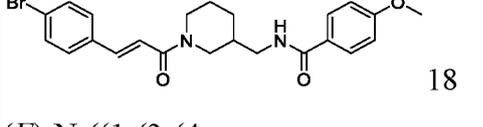
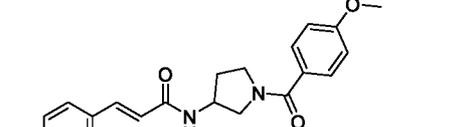
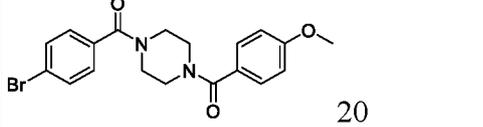
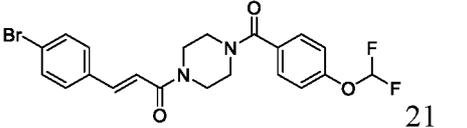
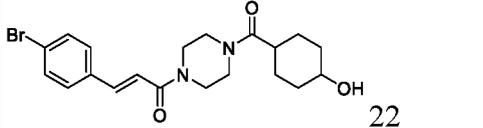
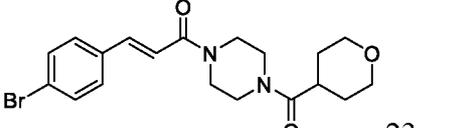
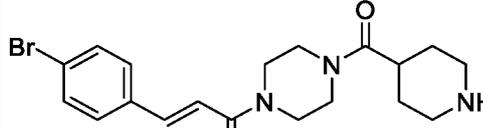
фрагмент  представляет собой 4-метоксифенил, 4-(дифторметокси)фенил, 4-(азетидин-3-илокси)фенил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил, 4-метоксициклогексил, 4-гидроксициклогексил, циклопропил, 6-метоксипиридин-3-ил, 5-метоксипиридин-2-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 2-оксопиридин-5-ил, 2-метоксипиримидин-5-ил, 2-метоксипиримидин-4-ил, 5-метоксипиразин-2-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, оксетан-3-ил, морфолино, 1H-имидазол-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 1,3-дигидро-2H-2-оксобензо[d]имидазол-5-ил, 1H-бензо[d]имидазол-5-ил, 2-оксоиндолин-5-ил, 1H-индол-5-ил или бензофуран-5-ил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления

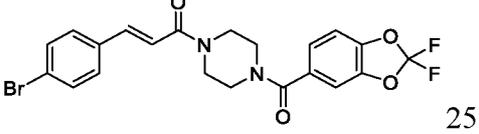
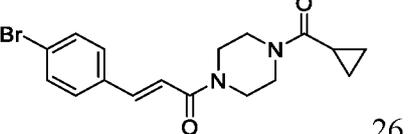
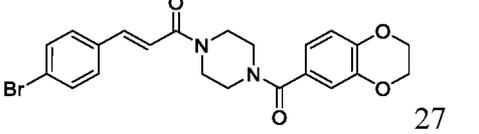
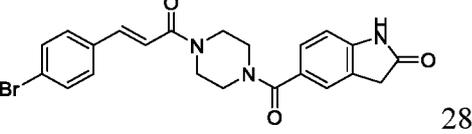
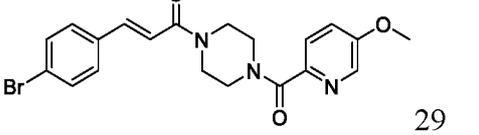
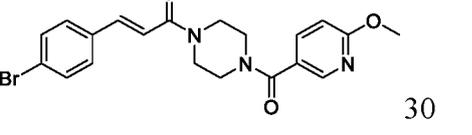
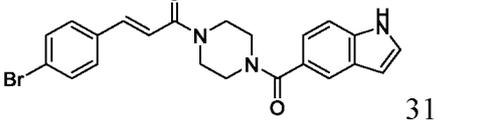
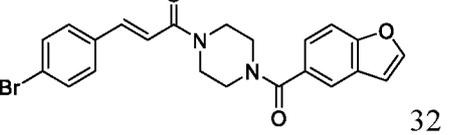
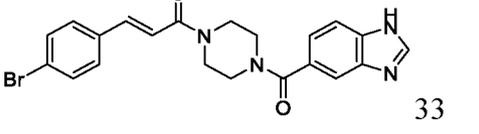
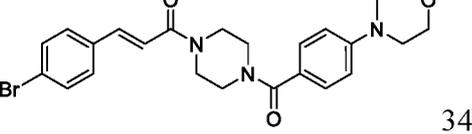
фрагмент  представляет собой 4-метоксициклогексил, оксетан-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил, 2-оксопиридин-5-ил, 2-оксоиндолин-5-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 1H-индол-5-ил, бензофуран-5-ил, 1H-бензо[d]имидазол-5-ил, 2-метоксипиримидин-5-ил, 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил или 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, более предпочтительно оксетан-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 2-метоксипиримидин-5-ил или 6-метоксипиридин-3-ил.

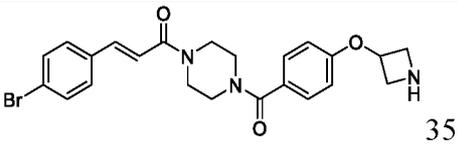
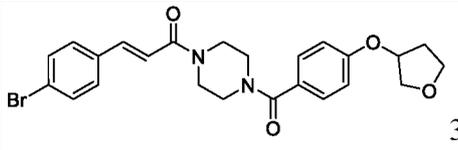
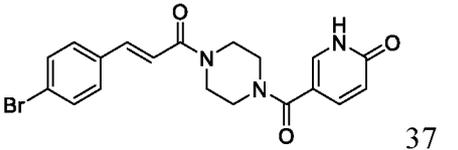
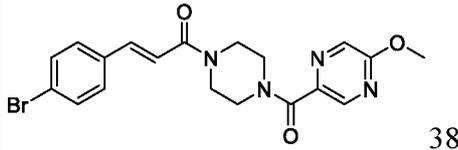
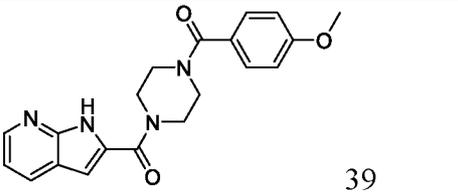
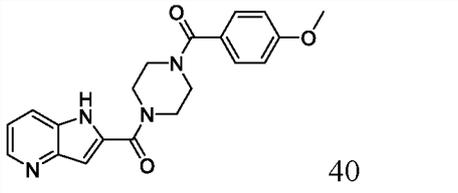
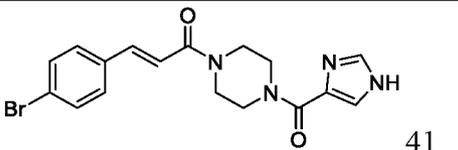
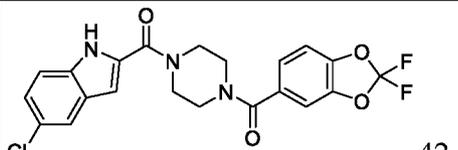
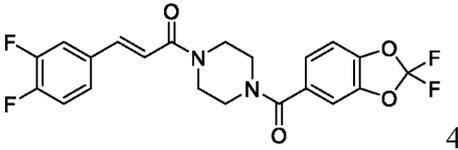
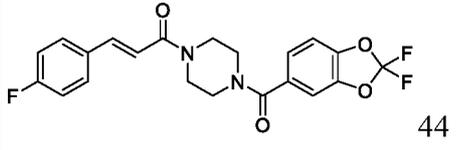
**[0050]** В альтернативных вариантах осуществления соединение выбрано из

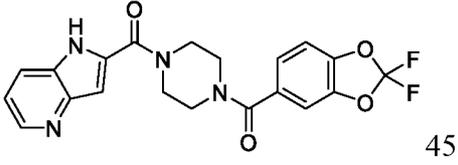
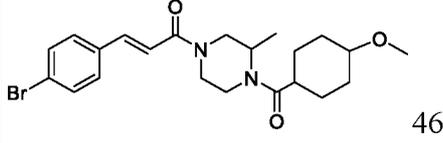
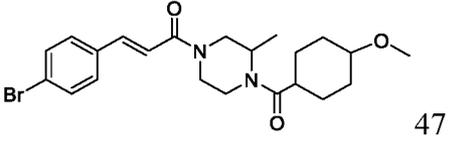
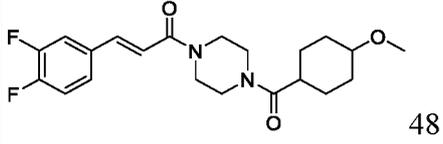
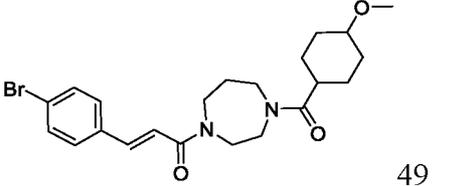
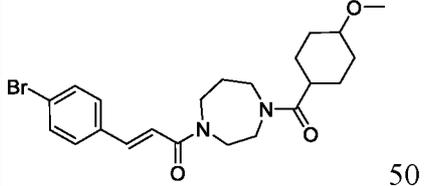
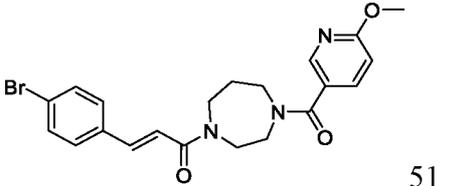
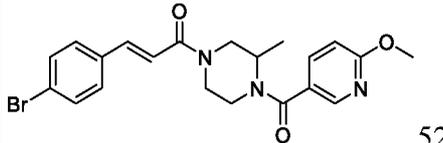
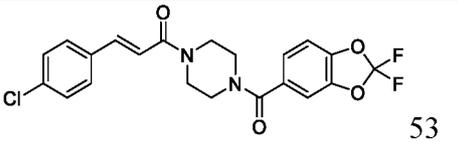
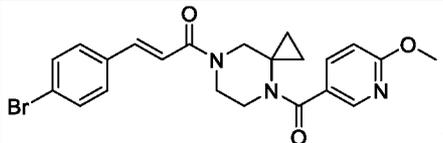
 <p>1</p> <p>3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она</p>	 <p>2</p> <p>(E)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
--	--

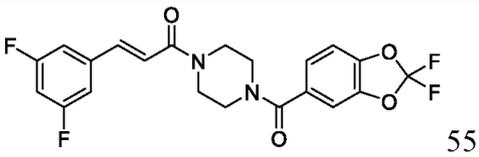
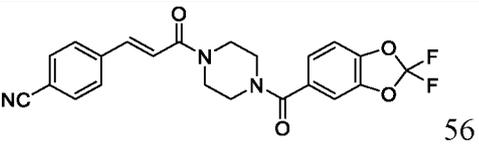
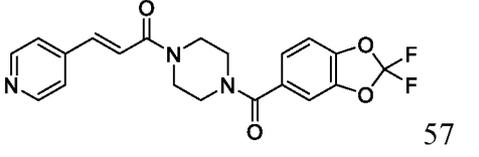
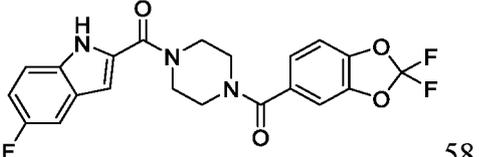
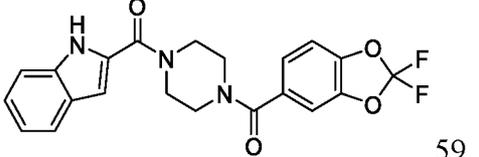
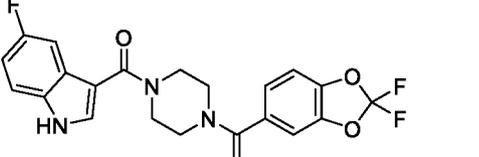
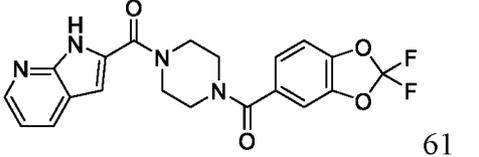
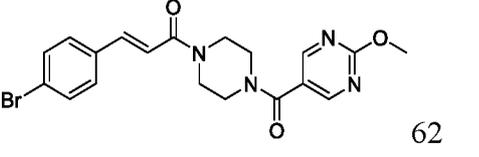
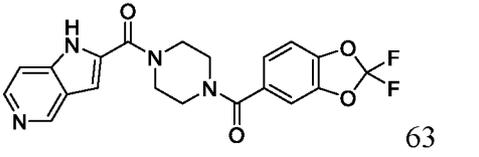
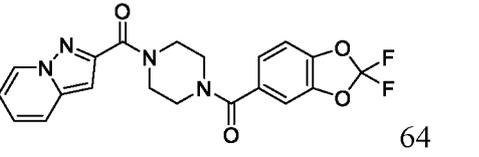
 <p>3</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(6-(4-метоксибензоил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>4</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>5</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>6</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-N-(1-(4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)акриламида</p>
 <p>7</p> <p>(<i>E</i>)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-4-метоксибензамида</p>	 <p>8</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-N-(1-(4-метоксибензоил)пиперидин-3-ил)акриламида</p>
 <p>9</p> <p>(<i>E</i>)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)азетидин-3-ил)-4-метоксибензамида</p>	 <p>10</p> <p>(<i>E</i>)-N-(3-(3-(4-бромфенил)акриламидо)циклобутил)-4-метоксибензамида</p>
 <p>11</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метокси(<i>цисилилтранс</i>)циклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>12</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метокси(<i>трансилилцис</i>)циклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>

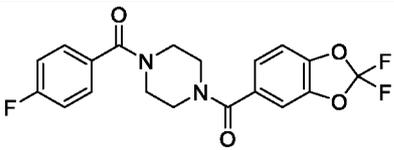
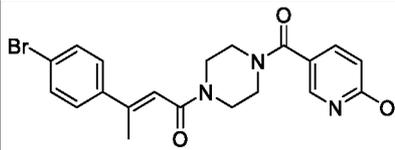
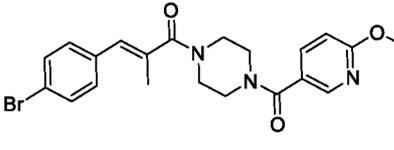
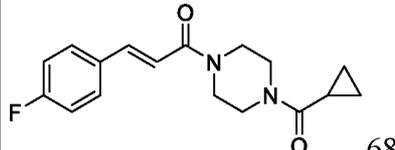
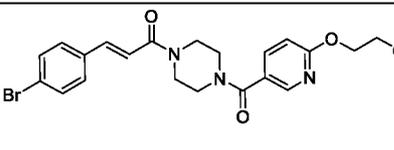
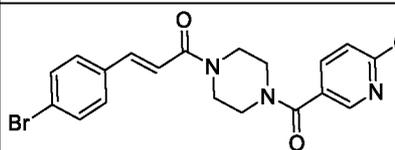
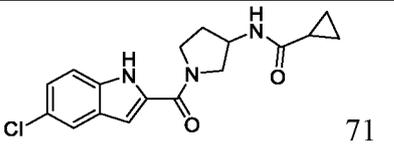
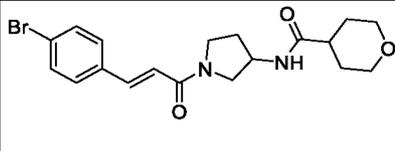
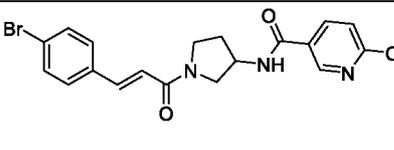
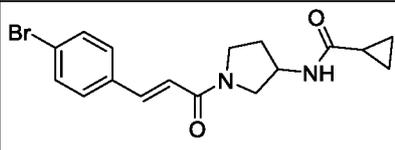
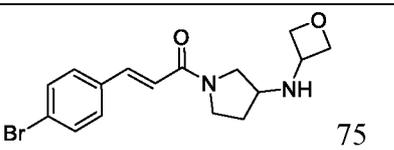
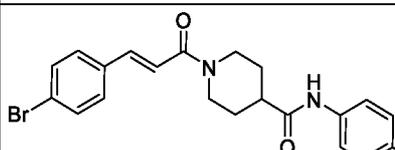
 <p>13</p> <p>(<i>E</i>)-N-(1-(3-(4- бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)-4- метоксибензамида</p>	 <p>14</p> <p>(<i>E</i>)-N-(2-(3-(4- бромфенил)акриламидо)этил)-4- метоксибензамида</p>
 <p>15</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(оксетан-3- ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>16</p> <p>(5-хлор-1H-индол-2-ил)(4-(4- метоксибензоил)-3-метилпиперазин-1- ил)метанона</p>
 <p>17</p> <p>(<i>E</i>)-1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)-N-(4- метоксифенил)пиперидин-4-карбоксамид</p>	 <p>18</p> <p>(<i>E</i>)-N-((1-(3-(4- бромфенил)акрилоил)пиперидин-3- ил)метил)-4-метоксибензамида</p>
 <p>19</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-N-(1-(4- метоксибензоил)пирролидин-3-ил)акриламида</p>	 <p>20</p> <p>(4-(4-бромбензоил)пиперазин-1-ил)(4- метоксифенил)метанона</p>
 <p>21</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4- (дифторметокси)бензоил)пиперазин-1- ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>22</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4- гидроксициклогексан-1- карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1- она</p>
 <p>23</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(тетрагидро-2H- пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2- ен-1-она</p>	 <p>24</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(пиперидин-4- карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1- она</p>

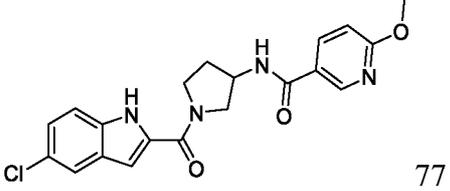
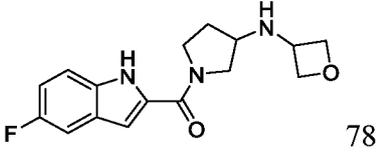
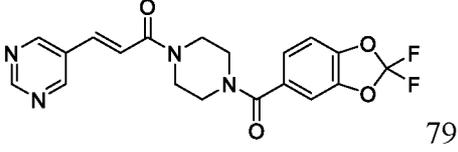
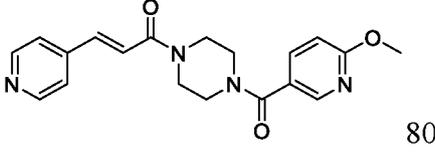
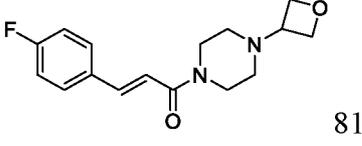
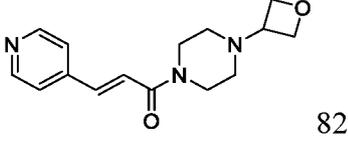
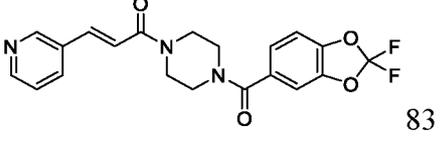
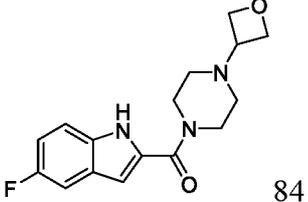
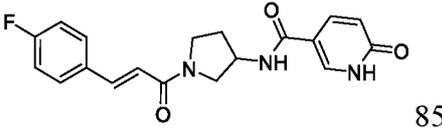
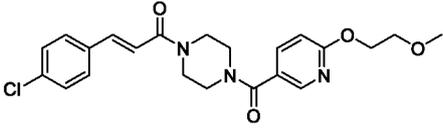
<p>пиперан-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	<p>карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
<p> 25</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	<p> 26</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
<p> 27</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,3-дигидробензо[<i>b</i>][1,4]диоксин-6-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	<p> 28</p> <p>(<i>E</i>)-5-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)индолин-2-она</p>
<p> 29</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(5-метоксипиколиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	<p> 30</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
<p> 31</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(1Н-индол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она</p>	<p> 32</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(бензофуран-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она</p>
<p> 33</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(1Н-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она</p>	<p> 34</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-морфолинобензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>

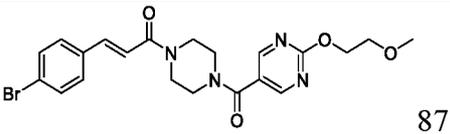
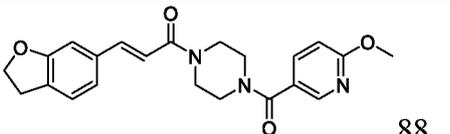
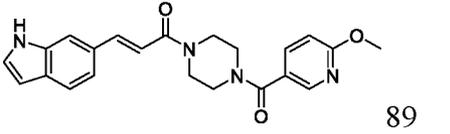
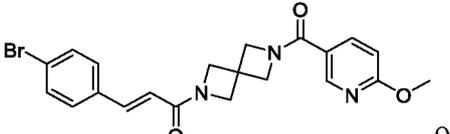
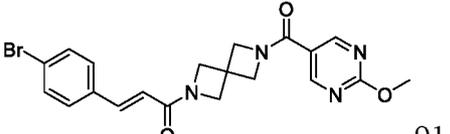
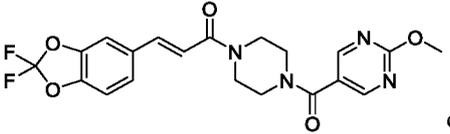
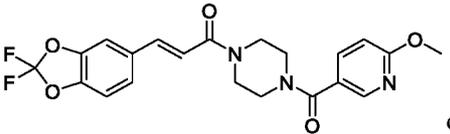
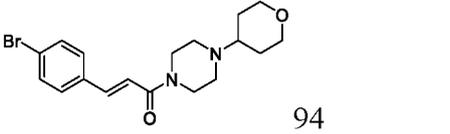
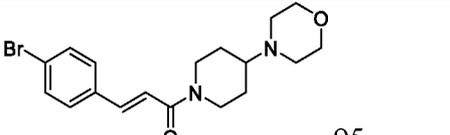
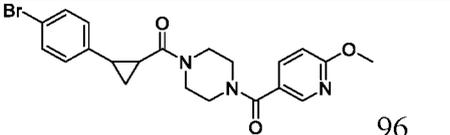
 <p>35</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(4-(азетидин-3-илокси)бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>36</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-(тетрагидрофуран-3-илокси)бензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>37</p> <p>(<i>E</i>)-5-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)пиридин-2(1H)-она</p>	 <p>38</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(5-метоксипиразин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>39</p> <p>(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанона</p>	 <p>40</p> <p>(4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанона</p>
 <p>41</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(1H-имидазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>42</p> <p>(5-хлор-1H-индол-2-ил)(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона</p>
 <p>43</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>44</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-она</p>

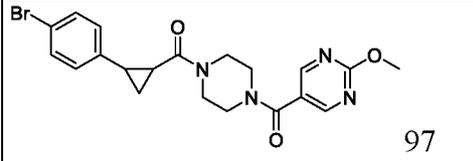
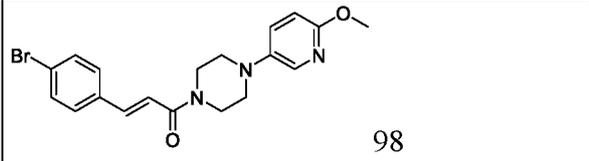
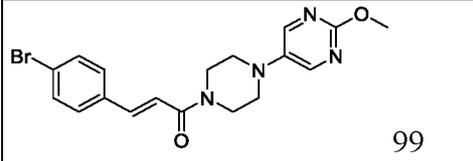
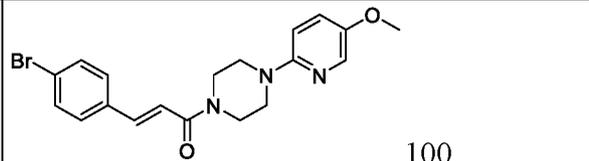
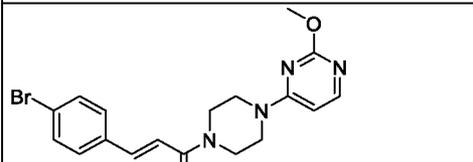
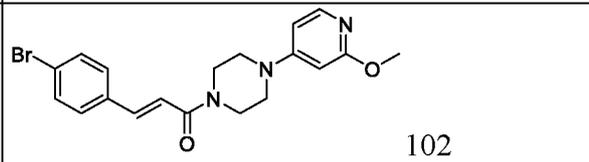
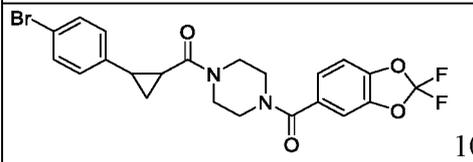
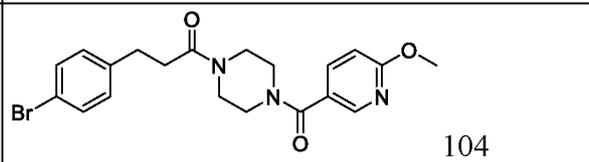
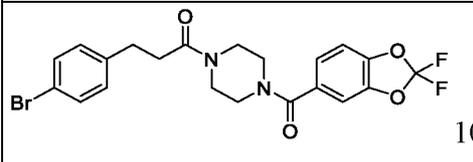
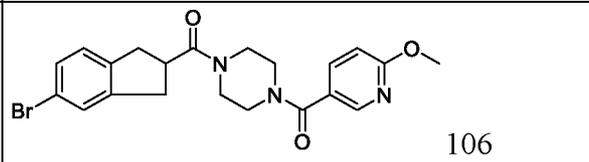
 <p>45</p> <p>(4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона</p>	 <p>46</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метокси-<i>(цисилиитранс)</i>-циклогексан-1-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>47</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метокси-<i>(трансилицис)</i>циклогексан-1-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>48</p> <p>(<i>E</i>)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>49</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>50</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>51</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>52</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>53</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>54</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)проп-2-ен-1-она</p>

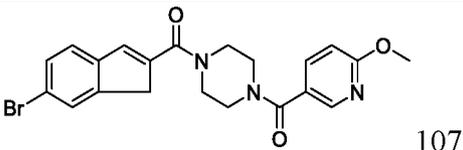
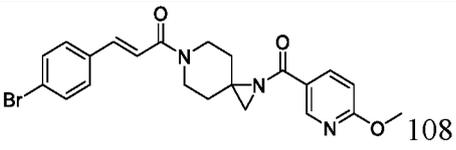
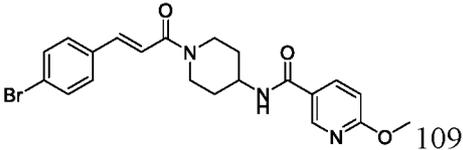
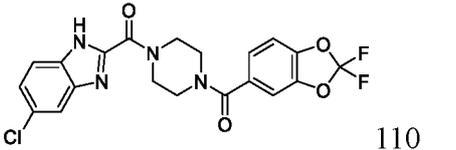
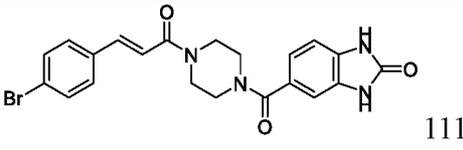
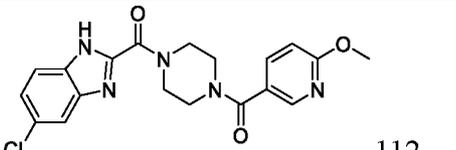
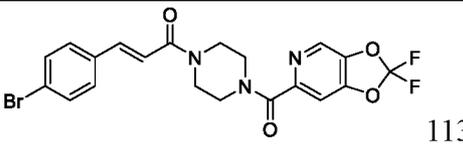
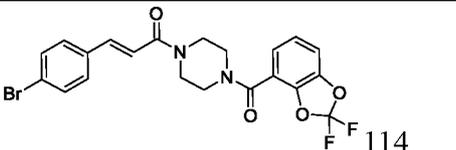
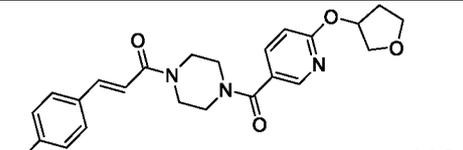
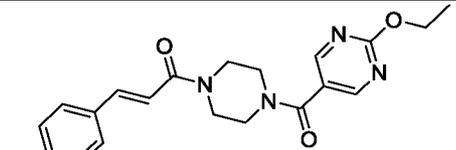
 <p>55</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>56</p> <p>(<i>E</i>)-4-(3-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензонитрила</p>
 <p>57</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>58</p> <p>(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона</p>
 <p>59</p> <p>(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона</p>	 <p>60</p> <p>(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(5-фтор-1H-индол-3-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона</p>
 <p>61</p> <p>(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона</p>	 <p>62</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиридин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>63</p> <p>(4-(1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона</p>	 <p>64</p> <p>(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона</p>

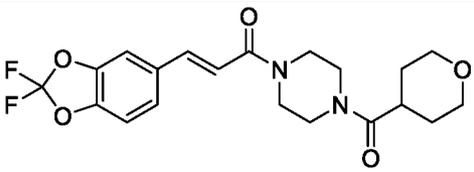
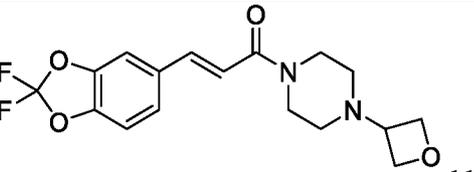
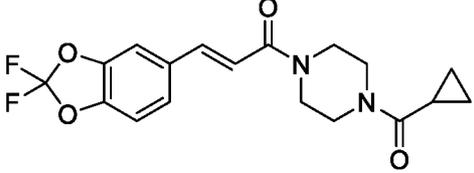
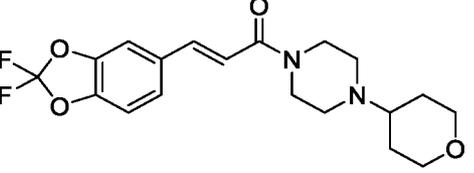
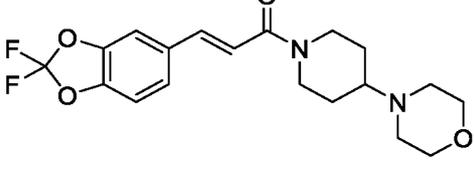
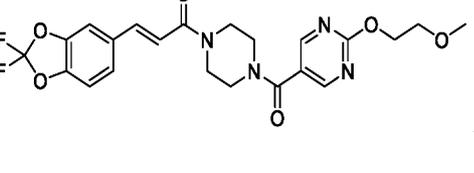
 <p>65</p> <p>(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(4-фторбензоил)пиперазин-1-ил)метанона</p>	 <p>66</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-она</p>
 <p>67</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-она</p>	 <p>68</p> <p>(<i>E</i>)-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>69</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-(2-метоксиэтокси)никотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>70</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-хлорникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>71</p> <p><i>N</i>-(1-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид</p>	 <p>72</p> <p>(<i>E</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид</p>
 <p>73</p> <p>(<i>E</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)-6-метоксиникотинамид</p>	 <p>74</p> <p>(<i>E</i>)-<i>N</i>-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид</p>
 <p>75</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(3-(оксетан-3-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>76</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>

иламино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она	<i>(E)</i> -1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)- <i>N</i> -(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамида
 <p>77</p> <p><i>N</i>-(1-(5-хлор-1Н-индол-2-карбонил)пирролидин-3-ил)-6-метоксиникотинамида</p>	 <p>78</p> <p>(5-фтор-1Н-индол-2-ил)(3-(оксетан-3-иламино)пирролидин-1-ил)метанона</p>
 <p>79</p> <p><i>(E)</i>-1-(4-(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(пиримидин-5-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>80</p> <p><i>(E)</i>-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>81</p> <p><i>(E)</i>-3-(4-фторфенил)-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>82</p> <p><i>(E)</i>-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>83</p> <p><i>(E)</i>-1-(4-(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>84</p> <p>(5-фтор-1Н-индол-2-ил)(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метанона</p>
 <p>85</p> <p><i>(E)</i>-<i>N</i>-(1-(3-(4-фторфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида</p>	 <p>86</p> <p><i>(E)</i>-3-(4-хлорфенил)-1-(4-(6-(2-метоксиэтокси)никотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>

 <p style="text-align: right;">87</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p style="text-align: right;">88</p> <p>(<i>E</i>)-3-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p style="text-align: right;">89</p> <p>(<i>E</i>)-3-(1H-индол-6-ил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p style="text-align: right;">90</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(6-(6-метоксиникотиноил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p style="text-align: right;">91</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p style="text-align: right;">92</p> <p>(<i>E</i>)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p style="text-align: right;">93</p> <p>(<i>E</i>)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p style="text-align: right;">94</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p style="text-align: right;">95</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p style="text-align: right;">96</p> <p>(4-(2-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-3-ил)метанона</p>

 <p>97</p> <p>(4-(2-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)(2-метоксипиримидин-5-ил)метанона</p>	 <p>98</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>99</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-5-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>100</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(5-метоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>101</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>102</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>103</p> <p>(4-(2-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона</p>	 <p>104</p> <p>3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она</p>
 <p>105</p> <p>3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она</p>	 <p>106</p> <p>(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)метанона</p>

 <p>107</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)метанона</p>	 <p>108</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(1-(6-метоксиникотиноил)-1,6-диазаспиро[2.5]октан-6-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>109</p> <p>(<i>E</i>)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-6-метоксиникотинамида</p>	 <p>110</p> <p>(5-хлор-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона</p>
 <p>111</p> <p>(<i>E</i>)-5-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она</p>	 <p>112</p> <p>(5-хлор-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)метанона</p>
 <p>113</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифтор-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиридин-6-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>114</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p>115</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-(тетрагидрофуран-3-илокси)никотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p>116</p> <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-этоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>

 <p style="text-align: right;">117</p> <p>(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p style="text-align: right;">118</p> <p>(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p style="text-align: right;">119</p> <p>(E)-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p style="text-align: right;">120</p> <p>(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>
 <p style="text-align: right;">121</p> <p>(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>	 <p style="text-align: right;">122</p> <p>(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она</p>

**[0051]** Предложена фармацевтическая композиция, содержащая раскрытое в данном документе соединение или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

**[0052]** Предложен способ лечения заболевания, опосредованного GPR183, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения, раскрытого в данном документе, или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание, опосредованное GPR183, представляет собой рак, аутоиммунные заболевания, заболевания печени, остеопороз и нейропатическую боль. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак крови, головного мозга, молочной железы, колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта, печени, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи или матки. В некоторых вариантах осуществления рак продуцирует молекулы, участвующие в индуцированной вирусом Эпштейна-Барр (EBV) передаче сигнала рецептора 2, сопряженного с G-белком

(EVI2).

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0053] Следующие термины обладают указанными значениями во всем описании.

[0054] Если в данном документе нет специальных определений, все другие технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют значение, как правило, понимаемое специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

[0055] Следующие термины обладают указанными значениями во всем описании.

[0056] Применяемые в данном документе, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа включают их соответствующие ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное.

[0057] Термин «или» применяется для обозначения термина «и/или» и применяется с ним взаимозаменяемо, если из контекста явно не следует иное.

[0058] Термин «алкил» включает углеводородную группу, выбранную из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, содержащих от 1 до 18, например, от 1 до 12, кроме того, например, от 1 до 10, более того, например, от 1 до 8 или от 1 до 6 или от 1 до 4, атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащие от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C<sub>1-6</sub> алкил), включают без ограничения такие группы, как метил, этил, 1-пропил или н-пропил («n-Pr»), 2-пропил или изопропил («i-Pr»), 1-бутил или н-бутил («n-Bu»), 2-метил-1-пропил или изобутил («i-Bu»), 1-метилпропил или втор-бутил («s-Bu»), 1,1-диметилэтил или трет-бутил («t-Bu»), 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил и 3,3-диметил-2-бутил.

[0059] Термин «алкилен» относится к бивалентному алкилу, как определено выше.

[0060] Термин «галоген» включает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I).

[0061] Термин «галогеналкил» включает алкильную группу, в которой один или более атомов водорода заменен(ы) одним или более атомами галогена, такими как фтор, хлор, бром и йод. Примеры галогеналкила включают галогенC<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил или галоген C<sub>1-4</sub>алкил, но без ограничения -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHCl<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> и т. п.

[0062] Термин «алкенил» включает углеводородную группу, выбранную из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну двойную связь C=C и от 2 до 18, например, от 2 до 8, кроме того, например, от 2 до 6, атомов углерода. Примеры алкенильной группы, например, C<sub>2-6</sub> алкенила, включают без ограничения группы, такие как этенил или винил, проп-1-енил, проп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, гекс-1-енил, гекс-2-енил,

гекс-3-енил, гекс-4-енил и гекса-1,3-диенил.

**[0063]** Термин «алкенилен» относится к бивалентному алкенилу, как определено выше.

**[0064]** Термин «алкинил» включает углеводородную группу, выбранную из линейной и разветвленной углеводородной группы, содержащей по меньшей мере одну тройную связь  $C\equiv C$  и от 2 до 18, например, от 2 до 8, кроме того, например, от 2 до 6, атомов углерода. Примеры алкинильной группы, например, C2-6 алкинила, включают без ограничения группы, такие как этинил, 1-пропинил, 2-пропинил (пропаргил), 1-бутинил, 2-бутинил и 3-бутинил.

**[0065]** Термин «алкинилен» относится к бивалентному алкинилу, как определено выше.

**[0066]** Термин «циклоалкил» включает углеводородную группу, выбранную из насыщенных циклических углеводородных групп, содержащих моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы, включая конденсированные, с мостиковыми связями или спироциклоалкильные.

**[0067]** Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например, от 3 до 10, кроме того, например, от 3 до 8, более того, например, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4, атомов углерода. Кроме того, например, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, содержащей от 3 до 12, например, от 3 до 10, более того, от 3 до 8, от 3 до 6, атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают такие группы, как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецил. В частности, примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила, включают без ограничения такие группы, как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В предпочтительном варианте осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода (сокращенно C<sub>3-6</sub> циклоалкил), включая без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, имеющие от 7 до 12 атомов кольца, расположенные в виде конденсированного бициклического кольца, выбранного из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] систем колец, или в виде бициклического кольца с мостиковыми связями, выбранными из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Дополнительные примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, расположенные в виде бициклического кольца, выбранного из [5,6] и [6,6] систем колец.

**[0068]** Термин «гетероарил» включает группу, выбранную из:

- 5-9-членных (например, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-членных) ароматических моноциклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых

вариантах осуществления от 1 до 3, в некоторых вариантах осуществления от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O), при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод;

- 7-12-членных бициклических колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, например, от 1 до 4, или в некоторых вариантах осуществления от 1 до 3, или в других вариантах осуществления 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце;

и

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

**[0069]** Если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Если гетероарильная группа содержит более одного гетероатома в виде члена кольца, то гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов.

**[0070]** «Гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклический» взаимозаменяемы и включают неароматическую гетероциклильную группу, содержащую один или более, например, 1-3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в виде членов кольца, а остальные члены кольца являются углеродом, включая моноциклическое, конденсированное, с мостиковыми связями и спирокольцо, т. е. содержащую моноциклические гетероциклильные, с мостиковыми связями гетероциклильные, спирогетероциклильные и конденсированные гетероциклические группы.

**[0071]** Термин «конденсированный гетероциклил» относится к 5-20-членной полициклической гетероциклильной группе, где каждое кольцо в системе имеет общую пару атомов (атомы углерода и углерода или атомы углерода и азота) с другим кольцом, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в виде членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец конденсированной

гетероциклической группы могут содержать одну или более двойных связей, но конденсированная гетероциклическая группа не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Предпочтительно, конденсированный гетероциклический является 6-14-членным, более предпочтительно 7-12-членным или 7-10-членным. По числу членных колец конденсированный гетероциклический разделяют на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероциклический. Группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любое кольцо.

**[0072]** В частности, термин «бициклический конденсированный гетероциклический» относится к 7-12-членному (также называемому бициклическим 7-12-членным гетероциклическим), предпочтительно 7-10-членному, более предпочтительно 9-10-членному конденсированному гетероциклическому, как определено в данном документе, содержащему два конденсированных кольца и содержащему от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в виде членов кольца. Как правило, бициклический конденсированный гетероциклический представляет собой 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 6-членный/6-членный или 6-членный/7-членный бициклический конденсированный гетероциклический. Репрезентативные примеры (бициклических) конденсированных гетероциклических включают без ограничения следующие группы октагидроциклопента[с]пиррола, октагидропирроло[3,4-с]пиррола, октагидроизоиндолила, изоиндолинила, октагидробензо[b][1,4]диоксина, индолинила, изоиндолинила, бензопиранила, дигидротиазолопиримидинила, тетрагидрохинолила, тетрагидроизохинолила (или тетрагидроизохинолинила), дигидробензофуранила, дигидробензоксазинила, дигидробензоимидазолила, тетрагидробензотиенила, тетрагидробензофуранила, бензодиоксилила, бензодиоксонила, хроманила, хроменила, октагидрохроменила, дигидробензодиоксилила, дигидробензоксезинила, дигидробензодиоксепинила, дигидротииенодиоксилила, дигидробензооксазепинила, тетрагидробензооксазепинила, дигидробензоазепинила, тетрагидробензоазепинила, изохроманила, хроманила или тетрагидропиразолопиримидинила (например, 4, 5, 6, 7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ила).

**[0073]** Термин «бензоконденсированный гетероциклический» означает бициклический конденсированный гетероциклический, в котором моноциклический 4-9-членный гетероциклический, как определено в данном документе (предпочтительно 5- или 6-членный), конденсирован с бензольным кольцом. Репрезентативные примеры бензоконденсированных гетероциклических включают индолинил, изоиндолинил, бензопиранил, дигидротиазолопиримидинил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил, дигидробензофуранил, дигидробензоксазинил, дигидробензоимидазолил,

тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, бензодиоксолил, бензодиоксонил, хроманил, хроменил, октагидрохроменил, дигидробензодиоксинил, дигидробензоксезинил, дигидробензодиоксепинил, дигидротиенодиоксинил, дигидробензооксазепинил, тетрагидробензооксазепинил, дигидробензоазепинил, тетрагидробензоазепинил, изохроманил или хроманил.

**[0074]** Термин «стереоизомер» относится ко всем изомерам индивидуальных соединений, которые отличаются только ориентацией их атомов в пространстве. Термин «стереоизомер» включает зеркальные изомеры (энантиомеры), смеси зеркальных изомеров (рацематы, рацемические смеси), геометрические (цис/транс или син/анти или E/Z) изомеры, а также изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальным отражением друг друга (диастереоизомеры).

**[0075]** Соединения, раскрытые в данном документе, могут содержать центр асимметрии и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. Термин «энантиомеры» относится к двум стереоизомерам соединения, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга. Если соединения, раскрытые в данном документе, обладают двумя или более центрами асимметрии, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Предусмотрено, что будут включены все возможные стереоизомеры, как по существу чистые разделенные энантиомеры, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров. Все стереоизомеры соединений, раскрытых в данном документе, и/или их фармацевтически приемлемые соли предусмотрены для включения. Если конкретно не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. В тех случаях, где изомерная композиция не указана, включены все возможные изомеры.

**[0076]** Если соединения, раскрытые в данном документе, содержат олефиновые двойные связи, то, если не указано иное, подразумевается, что такие двойные связи включают как E, так и Z геометрические изомеры.

**[0077]** Если соединения, раскрытые в данном документе, содержат дизамещенную циклическую кольцевую систему, то заместители, находящиеся в такой кольцевой системе, могут принимать *цис*-и *транс*-образования. *Цис*-образование означает, что оба заместителя находятся на верхней стороне 2 мест расположения заместителей на углероде, в то время как *транс* означает, что они находятся на противоположных сторонах. Например, дизамещенная циклическая кольцевая система может представлять собой циклогексильное или циклобутильное кольцо.

**[0078]** Может оказаться целесообразным отделить продукты реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Требуемые продукты каждой стадии или ряда стадий разделяют

и/или очищают (далее разделяют) до желаемой степени гомогенности с помощью общепринятых в данной области техники методик. Как правило, такое разделение включает многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, дистилляцию, сублимацию или хроматографию. Хроматография может охватывать любое количество методов, включая, например: обращенно-фазовые и нормально-фазовые; разделение по размеру; ионный обмен; методы и устройства жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления; аналитическую малого масштаба; хроматографию с псевдодвижущимся слоем («SMB») и препаративную тонкослойную хроматографию и хроматографию толстого слоя, а также методики тонкослойной и флэш-хроматографии малого масштаба. Специалист в данной области техники может выбрать и применить те методики, которые с наибольшей вероятностью позволят достичь желаемого разделения.

**[0079]** «Диастереомеры» относятся к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, которые не являются зеркальным отражением друг друга. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным средством, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Разделение энантиомеров также можно проводить, используя хиральную ВЭЖХ-колонку.

**[0080]** Один стереоизомер, например, практически чистый энантиомер, может быть получен при расщеплении рацемической смеси с помощью такого метода, как образование диастереомеров с использованием оптически активных расщепляющих агентов (*Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. «Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review». J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302*). Рацемические смеси хиральных соединений настоящего изобретения могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватизирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение их в чистые стереоизомеры и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. См.:

*Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.*

**[0081]** «Фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без проявления излишней токсичности, раздражения, аллергических реакций и т. п. и соответствуют рациональному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* в ходе окончательного выделения и очистки соединений, раскрытых в данном документе, или по отдельности путем введения группы свободного основания в реакцию с подходящей органической кислотой, или путем введения кислотной группы в реакцию с подходящим основанием.

**[0082]** Кроме того, если соединение, раскрытое в данном документе, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, такую как фармацевтически приемлемая соль присоединения, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными методиками получения соли присоединения кислот из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые могут быть применены без излишних экспериментов для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

**[0083]** Как определено в данном документе, «его фармацевтически приемлемая соль» включает соли по меньшей мере одного соединения формулы (I) и соли стереоизомеров соединения формулы (I), такие как соли энантиомеров и/или соли диастереомеров.

**[0084]** В контексте данного документа термины «введение», «вводить», «лечение» и «лечить» применительно к животному, человеку, субъекту эксперимента, клетке, ткани, органу или биологической жидкости означают контакт экзогенного фармацевтического, терапевтического, диагностического средства или композиции с животным, человеком, субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки охватывает контакт реагента с клеткой, а также контакт реагента с жидкостью, причем жидкость находится в контакте с клеткой. Термин «введение» и «лечение» также означает лечение *in vitro* и *ex vivo*, например, клетки, реагентом, диагностическим средством, связывающим соединением или другой клеткой. Термин «субъект» в данном документе включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку и кролика) и наиболее предпочтительно человека.

**[0085]** Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного ингредиента, например, соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по крайней мере одного из клинических симптомов заболевания или расстройства является достаточным для воздействия на такое лечение заболевания, расстройства или симптома. Термин «терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, степени тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или веса субъекта, подлежащего лечению. Соответствующее количество в любом конкретном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или может быть определено обычным проведением экспериментов. В некоторых вариантах осуществления «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество по меньшей мере одного соединения и/или по меньшей мере одного его стереоизомера и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли, раскрытой в данном документе, эффективное для «лечения», как определено в данном документе, заболевания или расстройства у субъекта. В случае комбинированной терапии термин «терапевтически эффективное количество» относится к общему количеству объектов комбинации для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

**[0086]** Термин «заболевание» означает любое заболевание, дискомфорт, недомогание, симптомы или условия, и может быть взаимозаменяемым с термином «расстройство» или «состояние».

**[0087]** По всему данному описанию и в последующих пунктах формулы, если из контекста не следует иное, термин «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», предназначены для указания наличия указанных признаков, но не исключают наличия или добавления одного или более других признаков. В контексте данного документа термин «содержащий» может быть заменен термином «состоящий из», «включающий» или иногда «имеющий».

**[0088]** По всему данному описанию и в последующих пунктах формулы термин « $C_{n-m}$ » обозначает диапазон, включающий конечные точки, где  $n$  и  $m$  являются целыми числами и указывают на количество углеводов. Примеры включают  $C_{1-8}$ ,  $C_{1-6}$  и т. п.

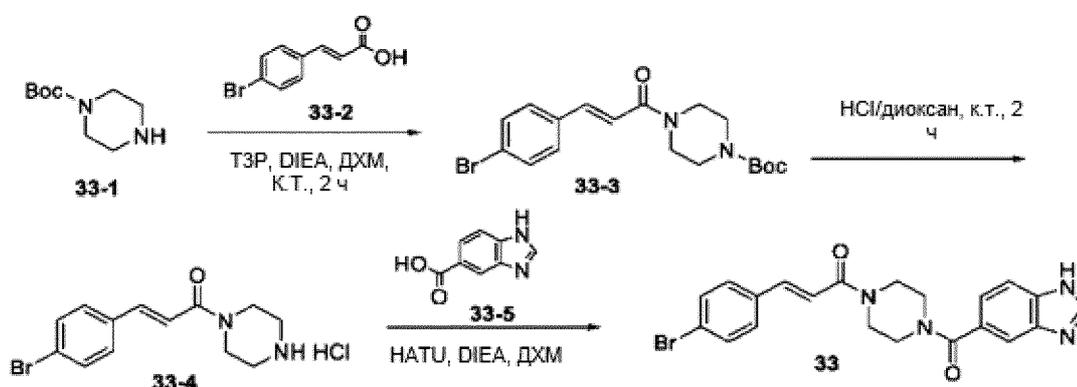
**[0089]** Если в данном документе нет специальных определений, все другие технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют значение, как правило, понимаемое специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

## **СОКРАЩЕНИЯ**

АСН	Ацетонитрил
ДХМ	Дихлорметан
ДИЕА	N,N-диизопропилэтиламин
ЭА	Этилакрилат
НАТУ	2-(1H-7-Азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфат метанаминий
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХМС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
РЕ	Петролейный эфир
К. т.	Комнатная температура
ТСФН	N,N,N',N'-тетраметилхлороформадиниум гексафторфосфат
ТФУ	Трифторуксусная кислота
Т <sub>3</sub> Р	Пропилфосфоновый ангидрид

### ПРИМЕРЫ

**[0090]** Пример 1: (*E*)-1-(4-(1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-он (**33**)



**[0091]** Стадия 1: *tert*-бутил(*E*)-4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбоксилат (**33-3**)

**[0092]** К раствору (*E*)-3-(4-бромфенил)акриловой кислоты (**33-2**) (1,00 г, 4,40 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли DIEA (2,92 мл, 17,6 ммоль) и Т<sub>3</sub>Р (8,40 г, 13,2 ммоль, 50% в ЭА). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем добавляли *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (**33-1**) (0,98 г, 5,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали с водой (30 мл), а полученную смесь экстрагировали ЭА (30 мл \* 2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток

суспендировали с ЭА (2 мл) и РЕ (15 мл) с получением указанного в подзаголовке соединения (**33-3**) (1,33 г, 3,36 ммоль, выход 76,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  341,0  $[M-55]^+$

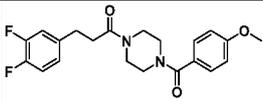
**[0093]** Стадия 2: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (**33-4**)

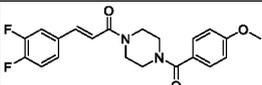
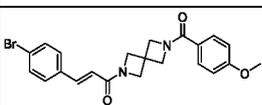
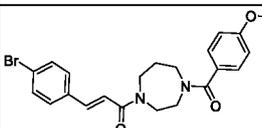
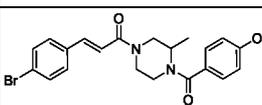
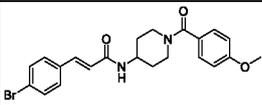
**[0094]** Смесь соединения **33-3** (800 мг, 2,02 ммоль) и HCl/диоксана (6 мл, 4,0 М) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (**33-4**) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  297,0  $[M+H]^+$

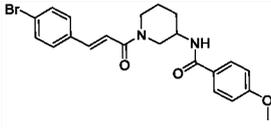
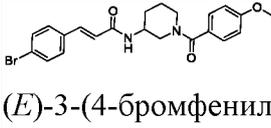
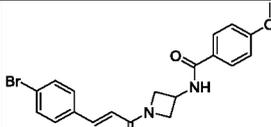
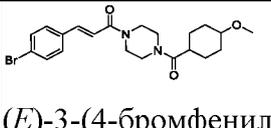
**[0095]** Стадия 3: (*E*)-1-(4-(1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-он (**33**)

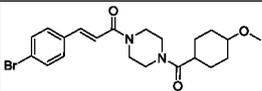
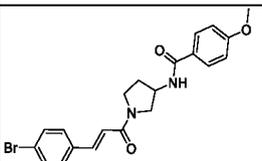
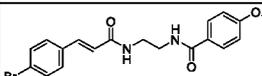
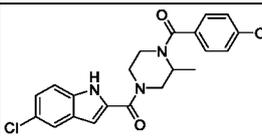
**[0096]** К раствору 1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновой кислоты (**33-5**) (104 мг, 0,64 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (0,27 мл, 1,61 ммоль), HATU (244 мг, 0,64 ммоль) и соединение **33-4** (150 мг, 0,54 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (25 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (25 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters 2767/2545/2489/Qda, Waters sunfire C18, 10 мкм OBD, 19×250 мм, подвижная фаза А: 0,1% ТФУ в воде, подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN, скорость потока: 20 мл/мин, темп. колонки: к. т.) с получением указанного в заголовке соединения (**33**) (1,5 мг, 0,00 ммоль, выход 0,6%). ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  439,1/441,1  $[M-H]^-$ . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,64 (с, 1H), 8,49 – 8,24 (м, 2H), 7,72 – 7,58 (м, 5H), 7,52 – 7,46 (м, 1H), 7,36 – 7,23 (м, 2H), 3,85 – 3,73 (м, 2H), 3,67 – 3,48 (м, 6H).

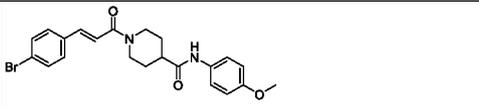
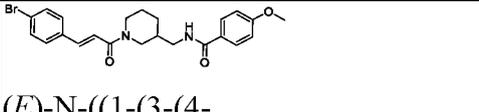
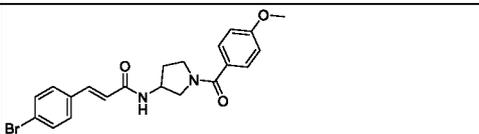
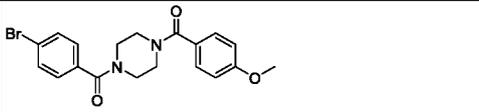
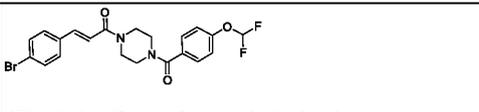
**[0097]** Приведенные ниже соединения синтезировали по процедурам, аналогичным процедурам для соединения 33:

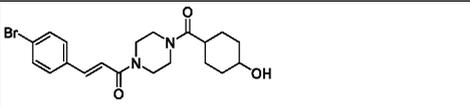
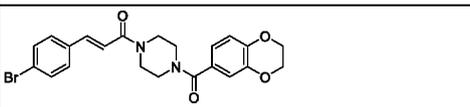
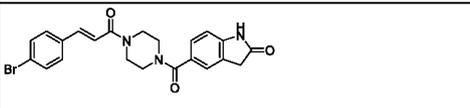
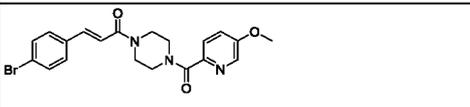
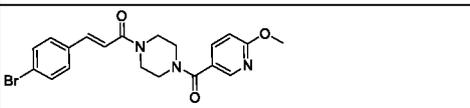
№	Структура/наименование	ЖХ ИЭР $[M+H]^+$	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ
1	 <p>3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он</p>	389,2	7,41 – 7,39 (м, 1H), 7,39 – 7,37 (м, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 7,12 – 7,07 (м, 1H), 7,02 – 6,99 (м, 1H), 6,99 – 6,96 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,49 (с, 8H), 2,81 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,66 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H).

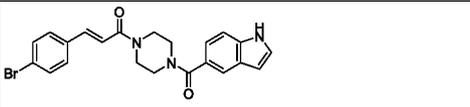
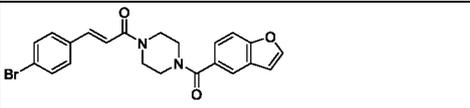
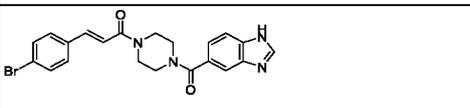
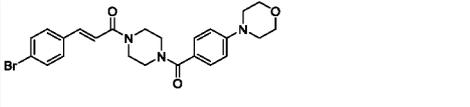
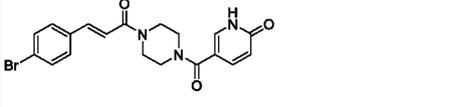
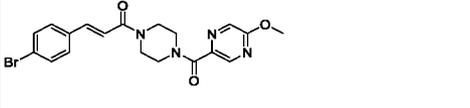
2	 <p>(<i>E</i>)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	387,2	8,00 – 7,91 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,53 – 7,45 (м, 2H), 7,43 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,82 – 3,75 (м, 5H), 3,70 – 3,45 (м, 6H)
3	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(6-(4-метоксибензоил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	441,1	7,67 – 7,64 (м, 2H), 7,62 – 7,61 (м, 2H), 7,61 – 7,58 (м, 2H), 7,43 (с, 0,5H), 7,39 (с, 0,5H), 7,01 – 6,99 (м, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,76-6,72 (м, 1H), 4,51 – 4,43 (м, 4H), 4,20 (с, 2H), 4,12 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).
4	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)-1,4-диазепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	445,1	7,65 (т, $J = 14,6$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,42 – 7,28 (м, 4H), 6,99 – 6,74 (м, 3H), 3,89 (с, 1H), 3,86 – 3,59 (м, 9H), 3,57 – 3,42 (м, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,79 (с, 1H).
5	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	443,1	7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,54 – 7,46 (м, 1H), 7,40 – 7,36 (м, 2H), 7,36 – 7,21 (м, 1H), 7,02 – 7,00 (м, 1H), 7,00 – 6,97 (м, 1H), 4,49 – 4,10 (м, 3H), 4,06 – 3,75 (м, 4H), 3,42 (д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,26 – 3,07 (м, 1H), 3,00 – 2,76 (м, 1H), 1,12 (дд, $J = 14,5, 6,1$ Гц, 3H).
6	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-N-(1-(4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)акриламид</p>	443,1/ 445,1	8,15 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,40 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 7,37 – 7,33 (м, 2H), 7,01 – 6,97 (м, 2H), 6,63 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 4,37 – 4,03 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,88-3,64 (м, 4H), 3,21-2,97 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,43-1,31(м, 2H).

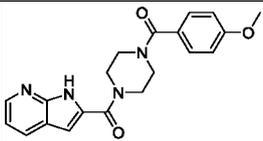
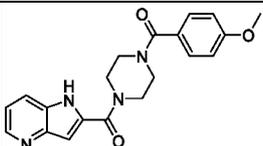
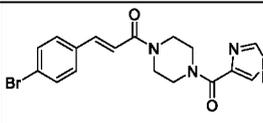
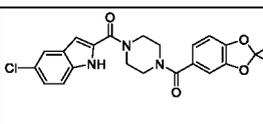
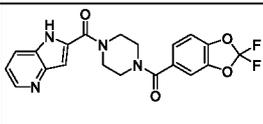
7	 <p>(<i>E</i>)-N-(1-(3-(4- бромфенил)акрилоил)пиперидин- 3-ил)-4-метоксибензамид</p>	443,1	7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,54 – 7,46 (м, 1H), 7,40 – 7,36 (м, 2H), 7,36 – 7,21 (м, 1H), 7,02 – 7,00 (м, 1H), 7,00 – 6,97 (м, 1H), 4,49 – 4,10 (м, 3H), 4,06 – 3,75 (м, 4H), 3,42 (д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,26 – 3,07 (м, 1H), 3,00 – 2,76 (м, 1H), 1,12 (дд, $J = 14,5, 6,1$ Гц, 3H).
8	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-N-(1-(4- метоксибензоил)пиперидин-3- ил)акриламид</p>	445,1	8,15 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J = 8,5$ Гц, 3H), 6,94 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 6,67 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 3,78 (с, 5H), 3,31-2,89 (м, 2H), 1,95-1,69 (м, 2H), 1,52 (т, $J = 8,9$ Гц, 2H).
9	 <p>(<i>E</i>)-N-(1-(3-(4- бромфенил)акрилоил)азетидин-3- ил)-4-метоксибензамид</p>	415,1	8,89 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,81 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,79 - 4,68 (м, 1H), 4,62 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,29-4,18(м, 2H), 3,98 (дд, $J = 10,5, 5,2$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H).
11	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4- метоксициклогексан-1- карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2- ен-1-он</p>	437,1	7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,80 – 3,63 (м, 2H), 3,61 – 3,43 (м, 6H), 3,23 (с, 3H), 3,13 – 3,02 (м, 1H), 2,59 (тд, $J = 11,6, 6,2$ Гц, 1H), 2,01 (дд, $J = 11,9, 2,3$ Гц, 2H), 1,70 (д, $J = 12,3$ Гц, 2H), 1,45 – 1,32 (м, 2H), 1,24 – 1,10 (м, 2H).

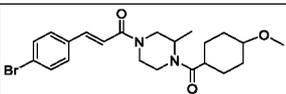
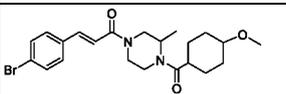
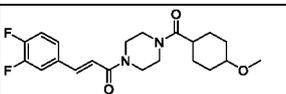
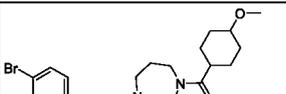
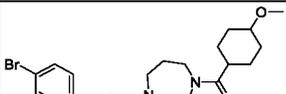
12	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	437,1	7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,77-3,63 (м, 2H), 3,62 – 3,44 (м, 6H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,25 – 3,17 (м, 3H), 2,71 – 2,61 (м, 1H), 1,93 – 1,78 (м, 2H), 1,71 – 1,56 (м, 2H), 1,50 – 1,34 (м, 4H).
13	 <p>(<i>E</i>)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)-4-метоксибензамид</p>	431,1	8,43 (дд, $J = 18,6, 6,5$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,73 – 7,66 (м, 2H), 7,60 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,46 (дд, $J = 15,6, 6,5$ Гц, 1H), 7,09 – 6,96 (м, 3H), 4,62 – 4,41 (м, 1H), 4,03 – 3,96 (м, 0,5H), 3,89 – 3,83 (м, 0,5H), 3,81 (с, 3H), 3,77 – 3,67 (м, 1H), 3,64 – 3,57 (м, 1H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 2,24 – 1,95 (м, 2H).
14	 <p>(<i>E</i>)-N-(2-(3-(4-бромфенил)акриламидо)этил)-4-метоксибензамид</p>	403,1/ 405,1	8,41 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,85 – 7,80 (м, 2H), 7,63 – 7,58 (м, 2H), 7,54 – 7,49 (м, 2H), 7,41 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 7,01 – 6,96 (м, 2H), 6,64 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,38 – 3,33 (м, 4H).
16	 <p>(5-хлор-1H-индол-2-ил)(4-(4-метоксибензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанон</p>	412,1	11,85 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 14,7, 8,7$ Гц, 3H), 7,19 (дд, $J = 8,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,64 – 4,30 (м, 2H), 4,24 (д, $J = 13,4$ Гц, 1H), 4,10 – 3,84 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 1,18 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H).

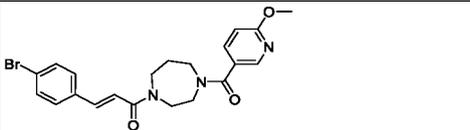
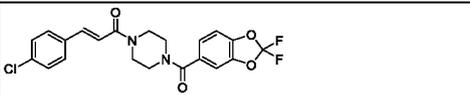
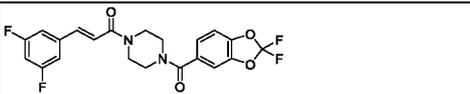
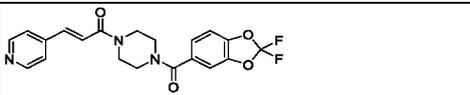
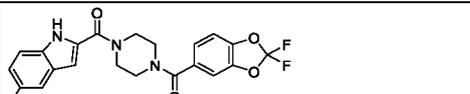
17	 <p>(<i>E</i>)-1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)- N-(4-метоксифенил)пиперидин-4- карбоксамид</p>	445,1	9,76 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,49 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,33 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 4,42 (дд, $J = 65,4, 11,9$ Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,14 (с, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,60 (т, $J = 11,4$ Гц, 1H), 1,85 (д, $J = 12,3$ Гц, 2H), 1,65 – 1,40 (м, 2H).
18	 <p>(<i>E</i>)-N-((1-(3-(4- бромфенил)акрилоил)пиперидин- 3-ил)метил)-4-метоксибензамид</p>	457,1	8,42 – 8,30 (м, 1H), 7,82 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,44 – 7,26 (м, 1,5H), 7,16 (д, $J = 15,6$ Гц, 0,5H), 7,03-6,91 (м, 2H), 4,37 (д, $J = 12,0$ Гц, 0,5H), 4,25 – 3,93 (м, 1,5H), 3,82 (с, 3H), 3,25-3,11 (м, 2H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,59 – 2,51 (м, 1H), 1,88 – 1,58 (м, 3H), 1,41 – 1,22 (м, 2H).
19	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-N-(1-(4- метоксибензоил)пирролидин-3- ил)акриламид</p>	431,0	8,47-8,39 (м, 1H), 7,65 – 7,34 (м, 7H), 6,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,69 – 6,57 (м, 1H), 4,44-4,24 (м, 1H), 3,82-3,70 (м, 4H), 3,65-3,48(м, 2H), 3,43-3,36 (м, 1H), 2,21-2,05 (м, 1H), 1,95-1,77 (м, 1H).
20	 <p>(4-(4-бромбензоил)пиперазин-1- ил)(4-метоксифенил)метанон</p>	403,1	7,66 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,39 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 4H), 6,99 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,74 – 3,34 (м, 8H).
21	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4- (дифторметокси)бензоил)пиперазин- 1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	465,0/ 467,0	7,69 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,55-7,49 (м, 3H), 7,47 (с, 0,75H), 7,33 (с, 1H), 7,2—7,24(м, 2H), 7,15 (с, 0,26H), 3,86-3,44 (м, 8H).

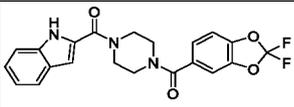
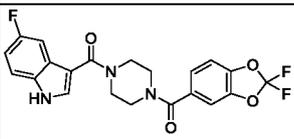
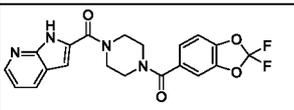
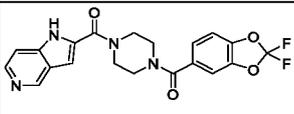
22	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	421,1/ 423,1	7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,73 – 3,44 (м, 8H), 2,65-2,56 (м, 1H), 1,82 – 1,71 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 2H), 1,53-1,43 (м, 2H), 1,39-1,32(м, 2H).
27	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,3-дигидробензо[<i>b</i>][1,4]диоксин-6-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	457,1/ 459,1	7,69 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,48 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J = 10,7, 1,1$ Гц, 3H), 4,28 (с, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,68-3,41 (м, 6H).
28	 <p>(<i>E</i>)-5-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)индолин-2-он</p>	454,0/ 456,0	10,57 (с, 1H), 7,73-7,66 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,49 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 3H), 6,86 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,66-3,42 (м, 8H).
29	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(5-метоксипиколиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	430,0/ 432,0	8,30 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,75-7,57 (м, 5H), 7,55 – 7,44 (м, 2H), 7,39-7,25(м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,71-3,53 (м, 6H).
30	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	430,0/ 432,0	8,34 – 8,28 (м, 1H), 7,81 (дд, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,65 – 7,58 (м, 2H), 7,53 – 7,47 (м, 1H), 7,38 – 7,27 (м, 1H), 6,90 (дд, $J = 8,5, 0,6$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,85 – 3,73 (м, 2H), 3,69 – 3,45 (м, 6H).

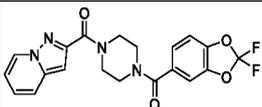
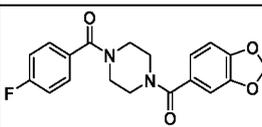
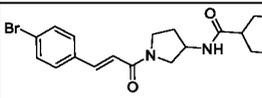
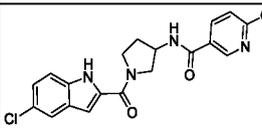
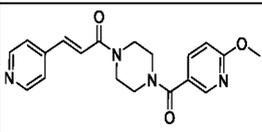
31	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(1H-индол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-он</p>	438,0/ 440,0	11,31 (с, 1H), 7,71 – 7,66 (м, 3H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,49 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,32 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J = 8,4, 1,5$ Гц, 1H), 6,53 – 6,49 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,68-3,50 (м, 6H).
32	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(бензофуран-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-он</p>	439,1/ 441,1	8,09 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 3H), 7,63 – 7,56 (м, 2H), 7,49 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,43 – 7,25 (м, 2H), 7,06 - 7,00 (м, 1H), 3,91 – 3,46 (м, 8H).
33	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-он</p>	439,1/ 441,1	12,64 (с, 1H), 8,51 – 8,24 (м, 2H), 7,72-7,59 (м, 5H), 7,49 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,36-7,23 (м, 2H), 3,85 – 3,73 (м, 2H), 3,67 – 3,48 (м, 6H).
34	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-морфолинобензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	484,0/ 486,0	7,64 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,55 - 7,48 (м, 2H), 7,43 – 7,36 (м, 4H), 7,00 - 6,91 (м, 2H), 6,86 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,93 – 3,86 (м, 4H), 3,72 (с, 8H), 3,28 – 3,20 (м, 4H).
37	 <p>(<i>E</i>)-5-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)пиридин-2(1H)-он</p>	416,0/ 418	11,90 (с, 1H), 7,70 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,65-7,58 (м, 3H), 7,56 – 7,44 (м, 2H), 7,32 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,55 (с, 4H).
38	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(5-метоксипиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	365,1	11,85 (с, 1H), 8,43 – 8,37 (м, 1H), 7,79 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,20 (дд, $J = 8,3, 4,5$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 3,93-3,74 (м, 7H), 3,69-3,54 (м, 4H).

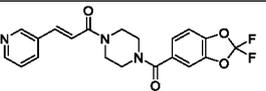
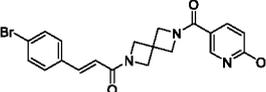
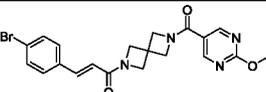
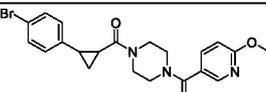
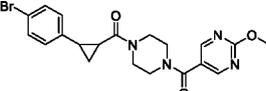
39	 <p>(4-(1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанон</p>	365,1	12,14 (с, 1H), 8,32 (дд, $J = 4,6, 1,6$ Гц, 1H), 8,03 (дд, $J = 7,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,45 – 7,40 (м, 2H), 7,12 (дд, $J = 7,9, 4,6$ Гц, 1H), 7,02 – 6,98 (м, 2H), 6,79 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,79-3,72 (м, 4H), 3,61 - 3,60 (м, 4H)
40	 <p>(4-(1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанон</p>	365,1	11,85 (с, 1H), 8,43 – 8,37 (м, 1H), 7,79 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,20 (дд, $J = 8,3, 4,5$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 3,93-3,74 (м, 7H), 3,69-3,54 (м, 4H).
41	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(1H-имидазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-он</p>	388,9/ 390,9	12,53 (с, 1H), 7,75 – 7,68 (м, 3H), 7,67 – 7,56 (м, 3H), 7,49 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 4,52-3,96(м, 2H), 3,83 – 3,57(м, 6H).
42	 <p>(5-хлор-1H-индол-2-ил)(4-(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон</p>	448,1	11,82 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J = 8,7, 2,1$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,91 – 3,46 (м, 8H).
45	 <p>(4-(1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)метанон</p>	415,1	11,85 (с, 1H), 8,40 (дд, $J = 4,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J = 8,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J = 8,3, 4,5$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,89-3,47 (м, 8H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ - 48,87/48,89.

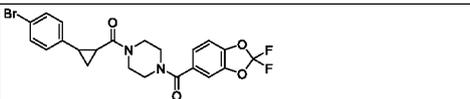
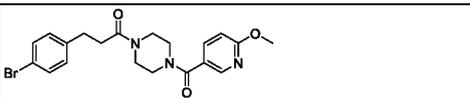
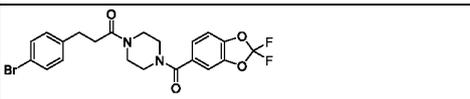
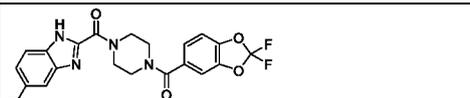
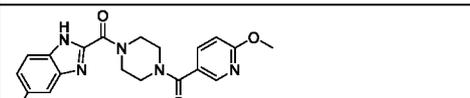
46	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	449,1/ 451,1	7,71 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,54-7,44 (м, 1H), 7,38-7,22 (м, 1H), 4,66-3,74 (м, 4H), 3,30-3,13 (м, 4H), 3,13 – 2,51 (м, 4H), 2,09-1,93 (м, 2H), 1,80-1,59 (м, 2H), 1,50 – 0,91 (м, 7H).
47	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	449,1/ 451,1	7,71 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,54-7,44 (м, 1H), 7,39-7,21 (м, 1H), 4,64 – 3,77 (м, 4H), 3,39 (с, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,96 – 2,55 (м, 3H), 1,94-1,78(м, 2H), 1,74-1,20 (м, 7H), 1,19-0,91 (м, 3H).
48	 <p>(<i>E</i>)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	393,1	8,02 – 7,91 (м, 1H), 7,63 – 7,54 (м, 1H), 7,53 – 7,43 (м, 2H), 7,31 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,78-3,65 (м, 2H), 3,63 – 3,43 (м, 6H), 3,21 (д, $J = 12,4$ Гц, 3H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,06 – 1,82 (м, 2H), 1,75 – 1,60 (м, 2H), 1,44 – 1,32 (м, 2H), 1,28 – 1,11 (м, 2H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, ДМСО - <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ -136,86/136,92, -138,37/138,43.
49	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	447,1/ 449,1	7,78 – 7,53 (м, 4H), 7,52 – 7,37 (м, 1H), 7,30 – 7,11 (м, 1H), 3,90 – 3,48 (м, 7H), 3,44 – 3,39 (м, 1H), 3,23 – 3,13(м, 3H), 3,09-2,93((м, 1H), 2,47-0,88 (м, 11H).
50	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	447,1/ 449,1	7,80 – 7,54 (м, 4H), 7,53 – 7,35 (м, 1H), 7,32 – 7,08 (м, 1H), 3,90 – 3,48 (м, 7H), 3,45 – 3,35 (м, 2H), 3,23 – 3,11 (м, 3H), 1,89-1,20 (м, 11H).

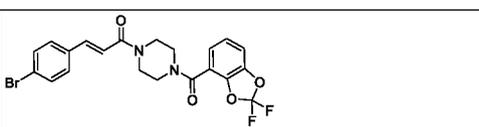
51	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	444,1/ 446,1	8,23 – 8,07 (м, 1H), 7,81 – 7,15 (м, 7H), 6,96 – 6,57 (м, 1H), 3,91 – 3,37 (м, 11H), 1,87 – 1,58 (м, 2H).
52	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	435,1	7,76 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,60 – 7,42 (м, 5H), 7,32 (дд, $J = 8,2, 1,3$ Гц, 2H), 3,94-3,36(м, 8H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 48,88
55	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)проп-2-ен-1-он</p>	437,1	7,82 – 7,36 (м, 6H), 7,32 (дд, $J = 8,2, 1,4$ Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 1H), 3,91 – 3,37 (м, 8H).
57	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	402,1	8,65 – 8,58 (м, 2H), 7,68 (д, $J = 4,5$ Гц, 2H), 7,57 – 7,43 (м, 4H), 7,32 (дд, $J = 8,2, 1,5$ Гц, 1H), 3,84 – 3,39 (м, 8H).
58	 <p>(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон</p>	430,0	11,71 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50 (дд, $J = 8,1, 2,6$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 8,5, 4,3$ Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,09 – 7,00 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 3,90-3,48 (м, 8H).

59	 <p>(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанон</p>	414,1	<p>11,61 (с, 1H), 7,60 (д, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 7,57 (д, <math>J = 1,0</math> Гц, 1H), 7,51 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,43 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,34 (дд, <math>J = 8,2, 1,1</math> Гц, 1H), 7,19 (т, <math>J = 7,4</math> Гц, 1H), 7,05 (т, <math>J = 7,4</math> Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 3,92 – 3,43(м, 8H).</p> <p><math>^{19}\text{F}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО <math>-d_6</math>) <math>\delta</math> - 48,88.</p>
60	 <p>(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(5-фтор-1H-индол-3-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон</p>	432,1	<p>11,75 (с, 1H), 7,82 (д, <math>J = 2,8</math> Гц, 1H), 7,55 (д, <math>J = 1,4</math> Гц, 1H), 7,50 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,47 – 7,42 (м, 2H), 7,31 (дд, <math>J = 8,2, 1,5</math> Гц, 1H), 7,01 (тд, <math>J = 9,2, 2,5</math> Гц, 1H), 3,74-3,44 (м, 8H).</p> <p><math>^{19}\text{F}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО <math>-d_6</math>) <math>\delta</math> - 48,88, -123,15.</p>
61	 <p>(4-(1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанон</p>	415,1	<p>12,15 (с, 1H), 8,32 (дд, <math>J = 4,6, 1,5</math> Гц, 1H), 8,04 (д, <math>J = 7,1</math> Гц, 1H), 7,57 (д, <math>J = 1,4</math> Гц, 1H), 7,51 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,33 (дд, <math>J = 8,3, 1,5</math> Гц, 1H), 7,12 (дд, <math>J = 7,9, 4,6</math> Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 3,82-3,46 (м, 8H).</p> <p><math>^{19}\text{F}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО <math>-d_6</math>) <math>\delta</math> - 48,88.</p>
63	 <p>(4-(1H-пирроло[3,2-<i>c</i>]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанон</p>	415,1	<p>12,03 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,23 (д, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,57 (д, <math>J = 1,3</math> Гц, 1H), 7,51 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,38 (д, <math>J = 5,8</math> Гц, 1H), 7,34 (дд, <math>J = 8,3, 1,5</math> Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,95 – 3,44 (8, 1H).</p>

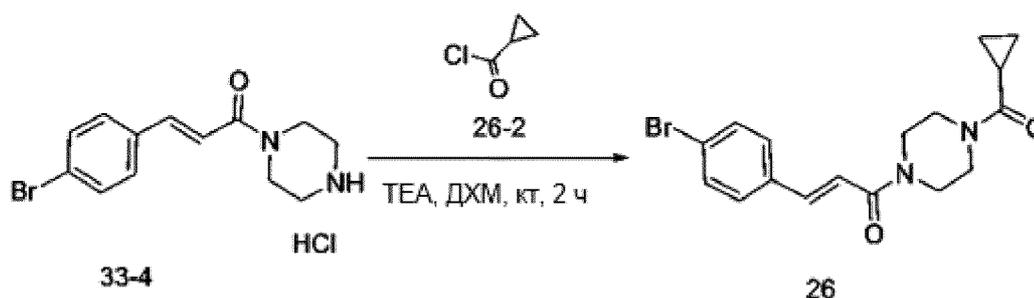
64	 <p>(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон</p>	415,1	<p>8,69 (с, 1H), 7,75 (д, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,55 (д, <math>J = 1,3</math> Гц, 1H), 7,49 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,34– 7,26 (м, 2H), 7,00 (т, <math>J = 6,5</math> Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,96–3,55(м, 8H).</p> <p><math>^{19}\text{F}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> - 48,88.</p>
65	 <p>(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(4-фторбензоил)пиперазин-1-ил)метанон</p>	393,3	<p>7,54 – 7,47 (м, 4H), 7,32-7,26(м, 3H), 3,71-3,36 (м, 8H).</p> <p><math>^{19}\text{F}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО -<math>d_6</math>) <math>\delta</math> - 48,94,-110,92.</p>
72	 <p>(<i>E</i>)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид</p>	407,0/ 409,0	<p><math>\delta</math> 8,05 (дд, <math>J = 17,5, 6,7</math> Гц, 1H), 7,71 – 7,65 (м, 2H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,45 (дд, <math>J = 15,5, 6,9</math> Гц, 1H), 7,02 (дд, <math>J = 15,5, 11,5</math> Гц, 1H), 4,36-4,18 (м, 1H), 3,93-3,67 (м, 4H), 3,60 – 3,42 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,17 – 1,96 (м, 1H), 1,89 – 1,72 (м, 1H), 1,61 – 1,52 (м, 4H).</p>
77	 <p><i>N</i>-(1-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)пирролидин-3-ил)-6-метоксиникотинамид</p>	399,1	<p><math>\delta</math> 11,82 (с, 1H), 8,32 (д, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 7,82 (дд, <math>J = 8,5, 2,4</math> Гц, 1H), 7,66 (д, <math>J = 1,8</math> Гц, 1H), 7,44 (д, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,20 (дд, <math>J = 8,7, 2,1</math> Гц, 1H), 6,90 (д, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,86-3,79 (м, 3H), 3,69-3,54(м, 4H).</p>
80	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	353,1	<p><math>\delta</math> 8,76 (д, <math>J = 5,0</math> Гц, 2H), 8,31 (д, <math>J = 2,1</math> Гц, 1H), 7,99 (д, <math>J = 5,0</math> Гц, 2H), 7,81 (дд, <math>J = 8,5, 2,4</math> Гц, 1H), 7,67 (д, <math>J = 15,3</math> Гц, 1H), 7,55 (д, <math>J = 15,4</math> Гц, 1H), 6,91 (д, <math>J = 8,5</math> Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,71-3,50 (с, 8H).</p>

83	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>	402,2	$\delta$ 8,89 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,64 – 7,25 (м, 6H), 3,96-3,38 (м, 8H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) $\delta$ - 46,88 .
90	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(6-(6-метоксиникотиноил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	442,1/ 444,1	8,47 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J = 8,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,68 – 7,64 (м, 2H), 7,63 – 7,58 (м, 2H), 7,45 – 7,38 (м, 1H), 6,89 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,59 – 4,42(м, 4H), 4,27 – 4,09 (м, 4H), 3,91 (с, 3H).
91	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(6-(2-метоксипиридин-5-карбонил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	443,1/ 445,1	8,85 (с, 2H), 7,66 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,51-4,40 (м, 2H), 4,24 (с, 2H), 4,18-4,07 (м, 2H), 3,98 (с, 3H).
96	 <p>(4-(2-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-3-ил)метанон</p>	444,1/ 446,1	8,28 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,88 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,83 – 3,44 (м, 8H), 2,38 – 2,28 (м, 2H), 1,46 – 1,39 (м, 1H), 1,26 – 1,19 (м, 1H).
97	 <p>(4-(2-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)(2-метоксипиридин-5-ил)метанон</p>	445,1/ 447,1	8,71 (с, 2H), 7,45 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,79 – 3,44 (м, 8H), 2,40 – 2,29 (м, 2H), 1,47 – 1,40 (м, 1H), 1,27 – 1,20 (м, 1H).

103	 <p>(4-(2-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанон</p>	493,1/ 495,1	7,52 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,29 (дд, $J = 8,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 3,88 – 3,36 (м, 8H), 2,40-2,24 (м, 2H), 1,46 – 1,39 (м, 1H), 1,25 – 1,20 (м, 1H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 48,88.
104	 <p>3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он</p>	432,0/ 434,0	8,28 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J = 8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,59-3,35 (м, 8H), 2,80 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,65 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H).
105	 <p>3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он</p>	481,0/ 483,0	7,52 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,29 (дд, $J = 8,2, 1,3$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 3,66-3,34 (м, 8H), 2,79 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,69-2,59 (м, 2H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 48,89.
110	 <p>(5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)метанон</p>	449,1	13,35 (д, $J = 22,0$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,62 – 7,45 (м, 3H), 7,39-7,25 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,88-3,64 (м, 4H), 3,62-3,45 (м, 2H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 48,85.
112	 <p>(5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)метанон</p>	400,1	13,36 (с, 1H), 8,33 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J = 8,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,76-7,55 (м, 2H), 7,32 (дд, $J = 8,6, 1,0$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,74-3,53 (с, 4H).

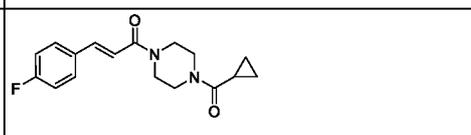
114	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	481,0/ 479,0	7,74 – 7,66 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,54 (дд, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,39 – 7,26 (м, 3H), 3,84-3,58 (м, 6H), 3,39 (с, 2H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 48,78.
-----	---	-----------------	--

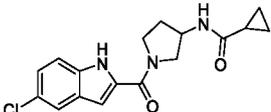
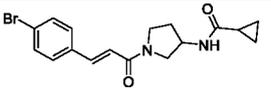
[0098] Пример 2: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**26**)



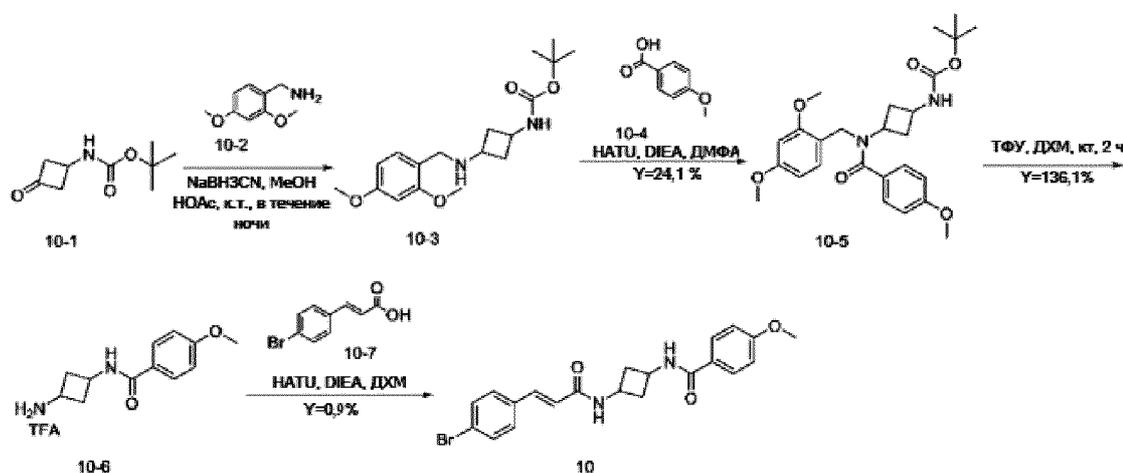
[0099] К смеси гидрохлорида (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (соединение **33-4**, полученное в примере 1, стадии 2) (80 мг, 0,24 ммоль), ТЭА (0,10 мл, 0,72 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли циклопропанкарбонилхлорид (**26-2**) (0,03 мл, 0,29 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (25 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{ЭА/ПЭ} = 1/10-1/1$ ) с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 0,15 ммоль, выход 62,8%). ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  363,0/365,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,74 – 7,67 (м, 2H), 7,64 – 7,57 (м, 2H),  $\delta$  7,49 (д,  $J = 15,4$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J = 15,3$  Гц, 1H), 3,83 – 3,44 (м, 8H), 2,07-1,95 (м, 1H), 0,80 – 0,66 (м, 4H).

[0100] Приведенные ниже соединения синтезировали по процедурам, аналогичным процедурам для соединения **26**:

№	Структура/наименование	ЖХ ИЭР $[\text{M}+\text{H}]^+$	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$
68	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-</p>	303,1	7,81 (дд, $J = 8,7, 5,7$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,30 – 7,20 (м, 3H), 3,78-3,48 (м, 8H), 2,06-1,95 (м, 1H), 0,81 – 0,69 (м, 4H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -111,38.

	1-ил-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он		
71	 <i>N</i> -(1-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид	332,1	11,76 (с, 1H), 8,40 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,46 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J = 8,7, 1,7$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 29,5$ Гц, 1H), 4,39-4,27 (м, 1H), 4,12-3,84 (м, 2H), 3,76-3,68 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 1H), 2,23-2,05 (м, 1H), 1,99-1,80 (м, 1H), 1,59-1,49 (м, 1H), 0,71-0,62 (м, 4H).
74	 <i>(E)</i> - <i>N</i> -(1-(3-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамид	363,0/ 365,0	8,35 (дд, $J = 19,4, 6,7$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J = 8,4, 4,8$ Гц, 2H), 7,60 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,45 (дд, $J = 15,5, 7,0$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J = 15,5, 11,7$ Гц, 1H), 4,38-4,21 (м, 1H), 3,87 (дд, $J = 10,7, 6,2$ Гц, 0,5H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 1H), 3,29 (д, $J = 4,1$ Гц, 0,5H), 2,18 – 1,99 (м, 1H), 1,91 – 1,76 (м, 1H), 1,59-1,50 (м, 1H), 0,73 – 0,58 (м, 4H).

[0101] Пример 3: *(E)*-*N*-(3-(3-(4-бромфенил)акриламидо)циклобутил)-4-метоксибензамид (10)



[0102] Стадия 1: *трет*-бутил(3-((2,4-диметоксибензил)амино)циклобутил)карбамат (10-3)

[0103] Смесь *трет*-бутил(3-оксоциклобутил)карбамата (10-1) (1,0 г, 5,39 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (10-2) (0,89 мл, 5,93 ммоль), HOAc (15 мл), NaBH<sub>3</sub>CN (0,68 г, 10,7 ммоль) и MeOH (20 мл) дегазировали аргоном 3 раза, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили ДХМ (50 мл), промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 100/1 до 2/1) с получением указанного в подзаголовке соединения (980 мг, 2,91

ммоль, выход 54,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  337,2[M+H]<sup>+</sup>

**[0104]** Стадия 2: трет-бутил(3-(N-(2,4-диметоксибензил)-4-метоксибензамидо)циклобутил)карбамат (10-5)

**[0105]** К раствору соединения **10-3** (980 мг, 2,91 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли DIEA (0,48 мл, 2,91 ммоль), НАТУ (1107 мг, 2,91 ммоль) и 4-метоксибензойную кислоту (**10-4**) (0,64 мл, 5,82 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли ДХМ (50 мл), промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой разделяли, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 50/1 до 5/1) с получением указанного в подзаголовке соединения (330 мг, 0,70 ммоль, выход 24,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  471,3 [M+H]<sup>+</sup>

**[0106]** Стадия 3: соль N-(3-аминоциклобутил)-4-метоксибензамида и трифторуксусной кислоты (10-6)

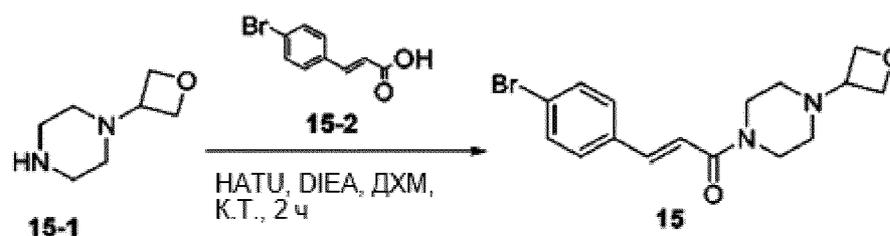
**[0107]** Раствор соединения **10-5** (270 мг, 0,574 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУ (2 мл, 0,106 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (300 мг, 0,78 ммоль, выход 136,1%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  221,2 [M+H]<sup>+</sup>

**[0108]** Стадия 4: (E)-N-(3-(3-(4-бромфенил)акриламидо)циклобутил)-4-метоксибензамид (10)

**[0109]** К раствору соединения **10-6** (163 мг, 0,718 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (0,59 мл, 3,59 ммоль), НАТУ (272 мг, 0,718 ммоль) и (E)-3-(4-бромфенил)акриловую кислоту (**10-7**) (200 мг, 0,908 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Остаток перемешивали с водой (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (20 мл \* 2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters 2767/2545/2489, Waters Xbridge C18 10 мкм OBD 19\*50 мм, подвижная фаза А: 0,1% FA в воде, подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN, скорость потока: 20 мл/мин, темп. колонки: к. т.) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, 0,01 ммоль, выход 0,9%). ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  429,1/431,1 [M+H]<sup>+</sup>

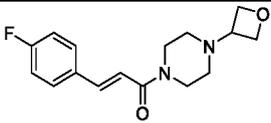
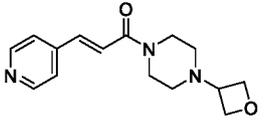
**[0110]** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,64 – 8,32 (м, 2H), 7,89 – 7,81 (м, 2H), 7,65 – 7,59 (м, 2H), 7,55 – 7,48 (м, 2H), 7,43 – 7,35 (м, 1H), 7,03 – 6,95 (м, 2H), 6,69 – 6,60 (м, 1H), 4,58 – 3,98 (м, 2H), 3,85 – 3,79 (м, 3H), 2,64 – 2,36 (м, 2H), 2,30 – 1,97 (м, 2H).

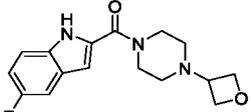
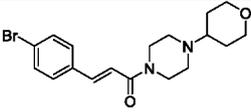
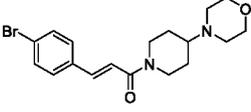
**[0111]** Пример 4: (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (15)



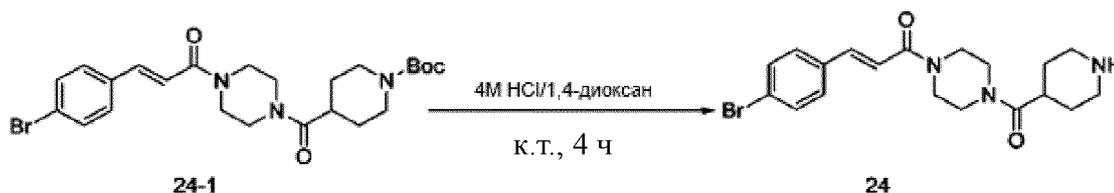
**[0112]** К раствору 1-(оксетан-3-ил)пиперазина (**15-1**) (383 мг, 1,69 ммоль), ДИЭА (0,70 мл, 4,22 ммоль) и HATU (642 мг, 1,69 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли (*E*)-3-(4-бромфенил)акриловую кислоту (**15-2**) (200 мг, 1,41 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (30 мл \* 2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Способ: Waters 2767/2545/2489, Qame: Inertsil ODS-3 10 мкм 20×250 нм, подвижная фаза А: 0,1% FA в воде, подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN, скорость потока: 20 мл/мин, темп. колонки: к. т.) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,57 ммоль, выход 40,5%). ЖХМС (ИЭР): *m/z* 351,1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,69 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,60 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,45 (д, *J* = 15,4 Гц, 1H), 7,30 (д, *J* = 15,4 Гц, 1H), 4,54 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 4,46 (т, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 3,42 (дт, *J* = 12,6, 6,3 Гц, 1H), 2,27 (с, 4H).

**[0113]** Приведенные ниже соединения синтезировали по процедурам, аналогичным процедурам для соединения **15**:

№	Структура/наименование	ЖХ ИЭР [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ
81	 ( <i>E</i> )-3-(4-фторфенил)-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	291,2	7,79 (дд, <i>J</i> = 8,4, 5,5 Гц, 2H), 7,49 (д, <i>J</i> = 15,4 Гц, 1H), 7,28 – 7,19 (м, 3H), 4,55 (т, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H), 4,47 (т, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,46-3,39 (м, 1H), 2,27 (с, 4H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, ДМСО -d <sub>6</sub> ) δ -111,51.
82		274,1	8,63-8,57 (дд, <i>J</i> = 4,6, 1,4 Гц, 2H), 7,68 (дд, <i>J</i> = 4,6, 1,4 Гц, 2H), 7,48 (q, <i>J</i> = 15,5 Гц, 2H), 4,55 (т, <i>J</i> = 6,5 Гц, 2H),

	( <i>E</i> )-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-он		4,46 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,77-3,69 (м, 2H), 3,64-3,56 (м, 2H), 3,47 – 3,39 (м, 1H), 2,32 – 2,24 (м, 4H).
84	 (5-фтор-1H-индол-2-ил)(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метанон	304,1	11,68 (с, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,9, 4,7$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J = 9,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,04 (тд, $J = 9,3, 2,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,55 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,46 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,77 (с, 4H), 3,51 – 3,40 (м, 1H), 2,39 – 2,26 (м, 4H). 19F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) $\delta$ - 123,89.
194	 ( <i>E</i> )-3-(4-бромфенил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	379,1/ 381,1	7,71 – 7,67 (м, 2H), 7,61 – 7,57 (м, 2H), 7,45 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,92 – 3,85 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,32 – 3,23 (м, 3H), 2,49 – 2,38 (м, 4H), 1,72 – 1,66 (м, 2H), 1,46 – 1,36 (м, 2H).
95	 ( <i>E</i> )-3-(4-бромфенил)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	379,1/38 1,1	7,69 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,43 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 13,1$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 3,56 (т, $J = 4,6$ Гц, 4H), 3,07 (т, $J = 12,3$ Гц, 1H), 2,67 (т, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,48 – 2,35 (м, 5H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,35 – 1,21 (м, 2H).

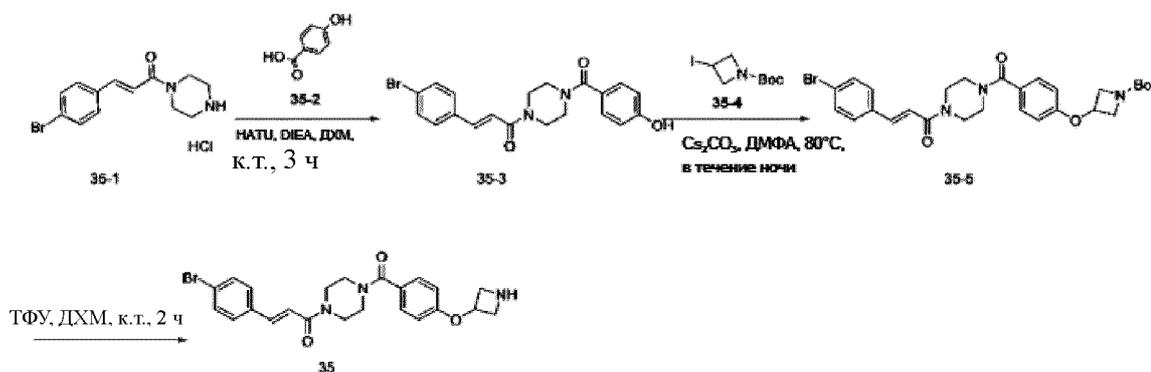
[0114] Пример 5: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**24**)



[0115] Раствор *трет*-бутил(*E*)-4-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (**24-1**, синтезированный по методике, аналогичной

процедуре для соединения **33**) (150 мг, 0,30 ммоль) в 4М HCl/1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь перемешивали с водой (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Воду объединяли, применяли 1М NaOH (5 мл) для доведения pH воды до 7-8 и экстрагировали воду ДХМ (20 мл x 2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 0,23 ммоль, выход 78,9%). ЖХМС (ИЭР): m/z 406,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 3,77 – 3,45 (м, 8H), 3,00-2,90 (м, 2H), 2,78-2,64 (м, 1H), 2,58-2,51 (м, 2H), 1,63-1,37 (м, 4H).

**[0116]** Пример 6: (E)-1-(4-(4-(азетидин-3-илокси)бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-он (**35**)



**[0117]** Стадия 1: (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-гидроксибензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (35-3)

**[0118]** К раствору 4-гидроксибензойной кислоты (**35-2**) (296 мг, 2,14 ммоль), NHTU (815 мг, 2,14 ммоль) и DIEA (0,89 мл, 5,36 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли гидрохлоридную соль (E)-3-(4-бромфенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**35-1**, т. е. соединение **33-4**, полученное в примере 1, стадии 2) (500 мг, 1,79 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь перемешивали с водой (60 мл), а полученную смесь экстрагировали с ЭА (50 мл \* 2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали с ЭА (4 мл) и ПЭ (20 мл) с получением указанного в подзаголовке соединения (307 мг, 0,74 ммоль, выход 41,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 413,1/415,1 [M+H]<sup>+</sup>

**[0119]** Стадия 2: трет-бутил(E)-3-(4-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)фенокси)азетидин-1-карбоксилат (35-5)

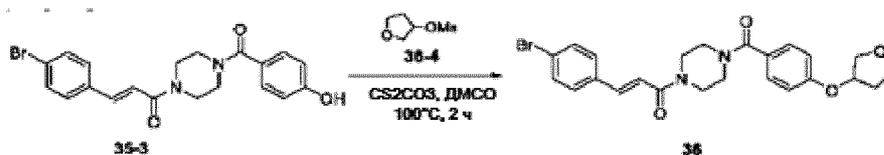
**[0120]** К раствору соединения **35-3** (207 мг, 0,50 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли трет-бутил-3-йоддiazетидин-1-карбоксилат (**35-4**) (169 мг, 0,60 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (325 мг, 1,00

ммоль), а смесь нагревали при 80°C в течение ночи под атмосферой N<sub>2</sub>. Остаток перемешивали с водой (80 мл), а полученную смесь экстрагировали ЭА (40 мл \* 2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = от 50/1 до 1/1) с получением указанного в подзаголовке соединения (183 мг, 0,32 ммоль, выход 64,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 570,1/572,1 [M+H]<sup>+</sup>

**[0121]** Стадия 3: (E)-1-(4-(4-(азетидин-3-илокси)бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-он (**35**)

**[0122]** Раствор трет-бутил(E)-3-(4-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)фенокси)азетидин-1-карбоксилата (**35-5**) (272 мг, 0,48 ммоль) в ТФУ (2 мл) и ДХМ (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь перемешивали с водой (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (20 мл \* 2). Воду объединяли, затем рН воды доводили до 7-8 и экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 0,36 ммоль, выход 75,8%). ЖХМС (ИЭР): m/z 470,2/472,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,73 – 7,66 (м, 2H), 7,63 – 7,58 (м, 2H), 7,51 – 7,46 (м, 1H), 7,42 – 7,37 (м, 2H), 7,31 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 6,93 – 6,83 (м, 2H), 5,07 – 4,97 (м, 1H), 3,85 – 3,69 (м, 4H), 3,66 – 3,38 (м, 8H).

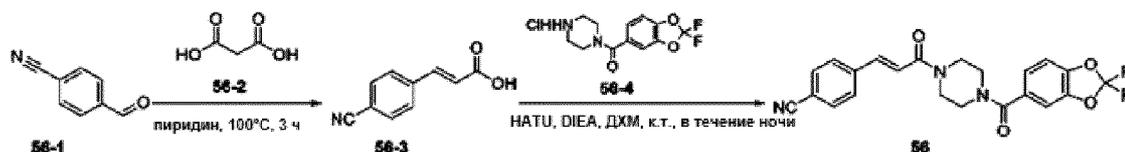
**[0123]** Пример 7: (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**36**)



**[0124]** К раствору соединения **35-3** (50,0 мг, 0,12 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78,2 мг, 0,24 ммоль) и тетрагидрофуран-3-илметансульфонат (19,94 мг, 0,12 ммоль), а реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters 2767/2545/2489, Waters Xbridge C18 10 мкм OBD 19×250 мм, подвижная фаза А: 0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в воде, подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN, скорость потока: 20 мл/мин, темп. колонки: к. т.) с получением указанного в заголовке соединения (13,08 мг, 0,03 ммоль, выход 22,4%). ЖХМС (ИЭР): m/z 485,1/487,1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,32 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 5,15 – 4,99 (м, 1H), 3,93 –

3,80 (м, 3H), 3,80 – 3,72 (м, 3H), 3,67 – 3,43 (м, 6H), 2,31 – 2,20 (м, 1H), 2,02 – 1,93 (м, 1H).

[0125] Пример 8: *(E)*-4-(3-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензонитрил (**56**)



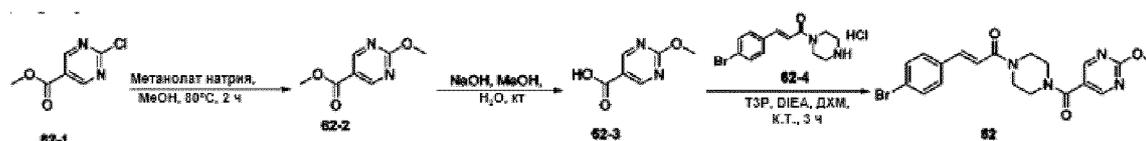
[0126] Стадия 1: *(E)*-3-(4-цианофенил)акриловая кислота (**56-3**)

[0127] Смесь 4-формилбензонитрила (**56-1**) (500 мг, 3,81 ммоль), малоновой кислоты (1190,35 мг, 11,44 ммоль) (**56-2**) и пиридина (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь выливали в водный раствор серной кислоты (6 мл, 1 М), белый осадок фильтровали и сушили, получая указанное в подзаголовке соединение (500 мг, 2,89 ммоль, выход 75,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  172,2  $[M+H]^+$

[0128] Стадия 2: *(E)*-4-(3-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензонитрил (**56**)

[0129] К раствору соединения **56-3** (100 мг, 0,58 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли DIEA (0,29 мл, 1,73 ммоль), NHTU (439 мг, 1,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч до добавления гидрохлорида (2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(пиперазин-1-ил)метанона (**56-4**) (176 мг, 0,69 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ЭА (50 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (ЭА/ПЭ = 1/40-1/1) с получением указанного в заголовке соединения (47,44 мг, 0,11 ммоль, выход 19,3%). ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  426,1  $[M+H]^+$ , <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,99-7,85 (м, 4H), 7,60 – 7,41 (м, 4H), 7,32 (дд,  $J = 8,3, 1,5$  Гц, 1H), 3,95-3,40 (м, 8H). <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -48,87.

[0130] Пример 9: *(E)*-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**62**)



[0131] Стадия 1: метил-2-метоксипиримидин-5-карбоксилат (**62-2**)

[0132] К раствору метил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (**62-1**) (3,00 г, 17,4 ммоль) в

MeOH (15 мл) добавляли метоксид натрия (4,70 г, 86,9 ммоль) при к. т., и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл), затем добавляли ЭА (300 мл). Органический слой отделяли, сушили и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (1,14 г, 6,76 ммоль, выход 38,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  169,2  $[M+H]^+$

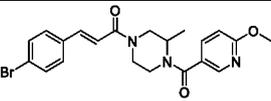
**[0133]** Стадия 2: 2-метоксипиримидин-5-карбоновая кислота (**62-3**)

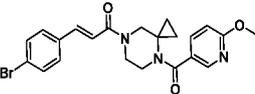
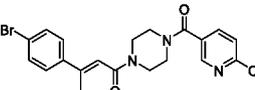
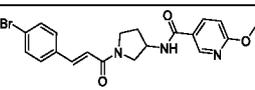
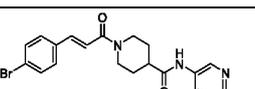
**[0134]** К раствору соединения **62-2** (100 мг, 0,60 ммоль) в MeOH (5 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) добавляли NaOH (35,7 мг, 0,89 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем охлаждали до к. т., доводили до pH = 2~3 с помощью конц. HCl. Смесь экстрагировали ЭА (30 мл × 2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (31,0 мг, 0,20 ммоль, выход 33,8%) в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  155,2  $[M+H]^+$

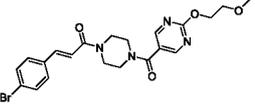
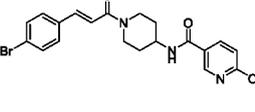
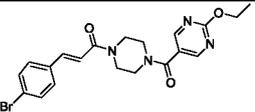
**[0135]** Стадия 3: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**62**)

**[0136]** К раствору соединения **62-3** (31,0 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли DIEA (0,03 мл, 0,17 ммоль), T<sub>3</sub>P (79,94 мг, 0,25 ммоль, 50% в ЭА) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч до добавления (*2E*)-3-(4-бромфенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она гидрохлорида (**62-4**) (55,6 мг, 0,17 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ЭА (50 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ = 1/40-1/2) с получением указанного в заголовке соединения (28,0 мг, 0,06 ммоль, выход 38,7%). ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  431,0/433,0  $[M+H]^+$ , <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (с, 2H), 7,70 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,61 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,49 (д, *J* = 15,4 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 13,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,82-3,47 (м, 8H).

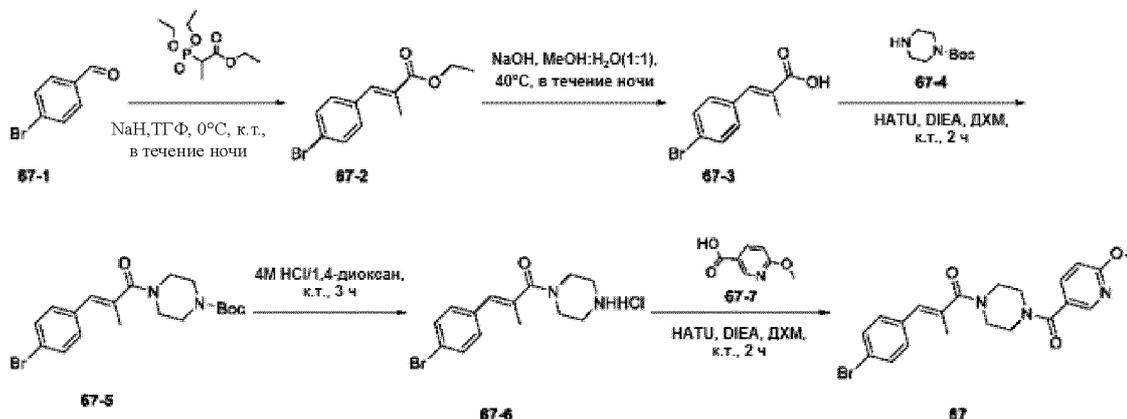
**[0137]** Приведенные ниже соединения синтезировали по процедурам, аналогичным процедурам для соединения **62**:

№	Структура/наименование	ЖХ ИЭР $[M+H]^+$	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ
52		443,8/ 445,8	8,29 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,79 (дд, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,71 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,62 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,55 – 7,48 (м, 1H),

	<i>(E)</i> -3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		7,39 – 7,23 (м, 1H), 6,91 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,44 – 4,15 (м, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,04 – 2,83 (м, 2H), 1,19 – 1,11 (м, 3H).
54	 <i>(E)</i> -3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)проп-2-ен-1-он	456,0/ 458,0	8,33 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J = 8,4$ , 1,8 Гц, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,64 – 7,59 (м, 2H), 7,50 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 15,4$ Гц, 0,5H), 7,21 (д, $J = 15,4$ Гц, 0,5H), 6,91 – 6,85 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,87-3,57 (м, 6H), 0,88-0,65 (м, 4H).
66	 <i>(E)</i> -3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-он	444,1/ 446,1	$\delta$ 8,29 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J = 8,5$ , 2,4 Гц, 1H), 7,58 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,89 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,89 (д, $J = 3,6$ Гц, 3H), 3,85-3,48 (м, 8H), 2,17 (д, $J = 1,0$ Гц, 3H).
73	 <i>(E)</i> -N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)-6-метоксиникотинамид	430,0/ 432,0	$\delta$ 8,67 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,59 (дд, $J = 20,4$ , 6,6 Гц, 1H), 8,14 (ддд, $J = 8,7$ , 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,69 (дд, $J = 8,6$ , 2,8 Гц, 2H), 7,60 (т, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,46 (дд, $J = 15,5$ , 6,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, $J = 15,5$ , 10,8 Гц, 1H), 6,89 (дд, $J = 8,7$ , 3,1 Гц, 1H), 4,61 – 4,43 (м, 1H), 4,04-3,97 (м, 0,5H), 3,90 (с, 3H), 3,88 – 3,82 (м, 0,5H), 3,81-3,66 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,54-3,43(м, 1H), 2,29-2,08 (м, 1H), 2,07 – 1,91 (м, 1H).
76	 <i>(E)</i> -1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамид	444,0/ 446,0	$\delta$ 9,94 (с, 1H), 8,36 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J = 8,8$ , 2,3 Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,46 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,60-4,27(м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,16 (т, $J = 12,9$ Гц, 1H), 2,82-2,57 (м, 2H), 1,88 (д,

			$J = 11,6$ Гц, 2H), 1,65-1,45(м, 2H).
87	 ( <i>E</i> )-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	475,2	8,73 (с, 2H), 7,70 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 4,51 – 4,46 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,72- 3,46(м, 8H), 3,31 (с, 3H).
109	 ( <i>E</i> )-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-6-метоксиникотинамид	446,1	8,66 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,12 (дд, $J = 8,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J = 12,5$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 4,12 – 4,03 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,24 (т, $J = 12,6$ Гц, 1H), 2,85 (т, $J = 11,5$ Гц, 1H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,52 – 1,40 (м, 2H)
116	 ( <i>E</i> )-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-этоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	445,1	8,72 (с, 2H), 7,70 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,83 – 3,50 (м, 8H), 1,36 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H).

**[0138]** Пример 10: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-он (**67**)



**[0139]** Стадия 1: этил(*E*)-3-(4-бромфенил)-2-метилакрилат (**67-2**)

**[0140]** К раствору этил-2-(диэтоксифосфорил)пропаноата (0,70 мл, 3,24 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (130 мг, 3,24 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч, после чего добавляли 4-бромбензальдегид (**67-1**) (500 мг, 2,70 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ЭА (50 мл\*2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (700 мг, 2,03 ммоль, выход 75,1%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР): m/z 269,1/271,1 [M+H]<sup>+</sup>

**[0141]** Стадия 2: (*E*)-3-(4-бромфенил)-2-метилакриловая кислота (**67-3**)

**[0142]** К раствору соединения **67-2** (700 мг, 2,60 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (1/1, 12 мл) добавляли NaOH (208 мг, 5,20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до к. т. и доводили до pH = 2~3 с помощью конц. HCl. Смесь экстрагировали ЭА (50 мл\*2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (600 мг, 2,49 ммоль, выход 95,7%) в виде твердого белого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 239,0/241,0 [M-H]<sup>-</sup>

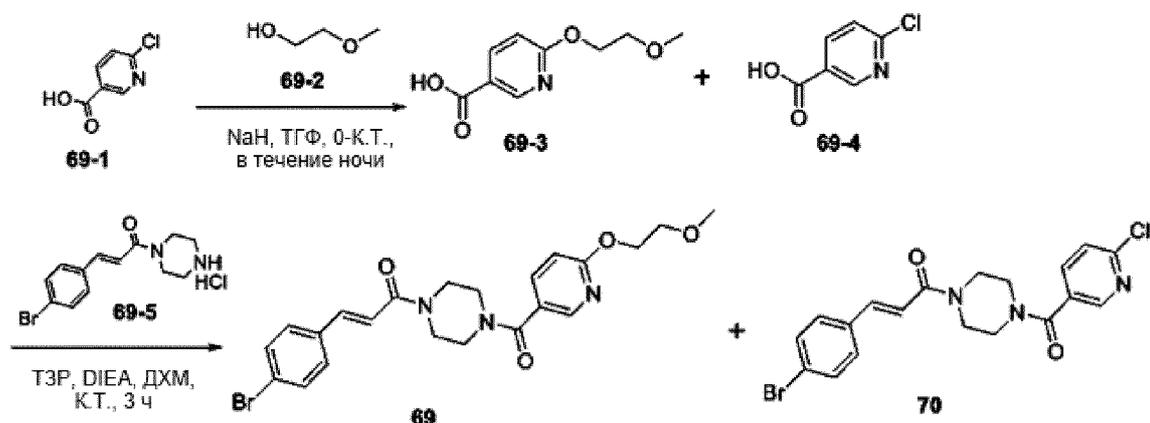
**[0143]** Стадия 3, стадия 4 синтезировали по процедурам, аналогичным процедурам для соединения **33**

**[0144]** Стадия 5: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-он (**67**)

**[0145]** К раствору 6-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (**67-7**) (79,7 мг, 0,52 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли DIEA (0,22 мл, 1,30 ммоль), TCFH (183 мг, 0,65 ммоль) и (2*E*)-3-(4-бромфенил)-2-метил-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (150 мг, 0,43 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь смешивали с H<sub>2</sub>O (50 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (50 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ = 1/20-100/1) с получением указанного в заголовке соединения (**67**) (115 мг, 0,26 ммоль, выход 59,6%). ЖХМС (ИЭР): m/z 444,0/446,0 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J* = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,89 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,70-3,46 (м, 8H), 2,00 (д, *J* = 1,2 Гц, 3H).

**[0146]** Пример 11: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-(2-метоксиэтокси)никотиноил)пиперазин-

1-ил)проп-2-ен-1-он (**69**) и (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-хлорникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**70**)



[0147] Стадия 1: 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-карбоновая кислота (**69-3**) и 6-хлорпиридин-3-карбоновая кислота (**69-4**)

[0148] К раствору 2-метоксиэтан-1-ола (**69-2**) (0,19 мл, 2,46 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли NaH (103 мг, 60% в масле) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч, после чего добавляли 6-хлорникотиновую кислоту (**69-1**) (400 мг, 1,23 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ЭА (50 мл\*2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-карбоновой кислоты (**69-3**) и 6-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (**69-4**) (154,18 мг, 0,43 ммоль, выход 35,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 198,2/158,2 [M+H]<sup>+</sup>

[0149] Стадия 2: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-(2-метоксиэтокси)никотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**69**) и (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-хлорникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**70**)

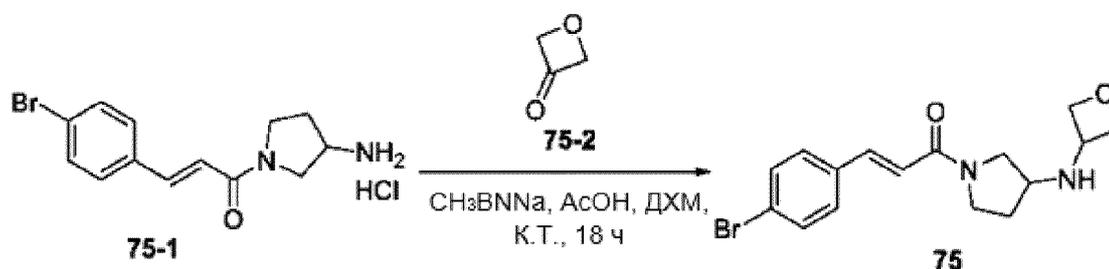
[0150] К раствору 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-карбоновой кислоты (**69-3**) и 6-хлорпиридин-3-карбоновой кислоты (**69-4**) (257 мг, 0,72 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (0,30 мл, 1,81 ммоль), ТЗР (576 мг, 0,91 ммоль, 50% в ЭА) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч до добавления (*2E*)-3-(4-бромфенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она гидрохлорида (200 мг, 0,603 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (30 мл \* 2). Органические слои разделяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с

помощью препаративной ВЭЖХ (способ: Waters 2767/2545/2489, Waters Xbridge C18 10 мкм OBD 19\*250 мм, подвижная фаза А: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O в воде, подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN, скорость потока: 20 мл/мин: температура колонки: к. т.) с получением (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-(2-метоксиэтокси)никотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**69**) (4,00 мг, 0,01 ммоль, выход 1,4%) и (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-хлорникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**72**) (65 мг, 0,15 ммоль, выход 24,8%)

**[0151]** (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-(2-метоксиэтокси)никотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**69**): ЖХМС (ИЭР): *m/z* 474,1/476,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,70 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,61 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, *J* = 15,5 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 14,2 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,44 – 4,41 (м, 2H), 3,82-3,74 (м, 2H), 3,69-3,50 (м, 8H), 3,30 (с, 3H).

**[0152]** (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-хлорникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**70**): ЖХМС (ИЭР): *m/z* 434,0/436,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J* = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,66-7,59 (м, 3H), 7,49 (д, *J* = 15,4 Гц, 1H), 7,41-7,26 (м, 1H), 3,85-3,59 (м, 6H), 3,49-3,35 (м, 2H).

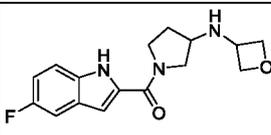
**[0153]** Пример 12: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(3-(оксетан-3-иламино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**75**)



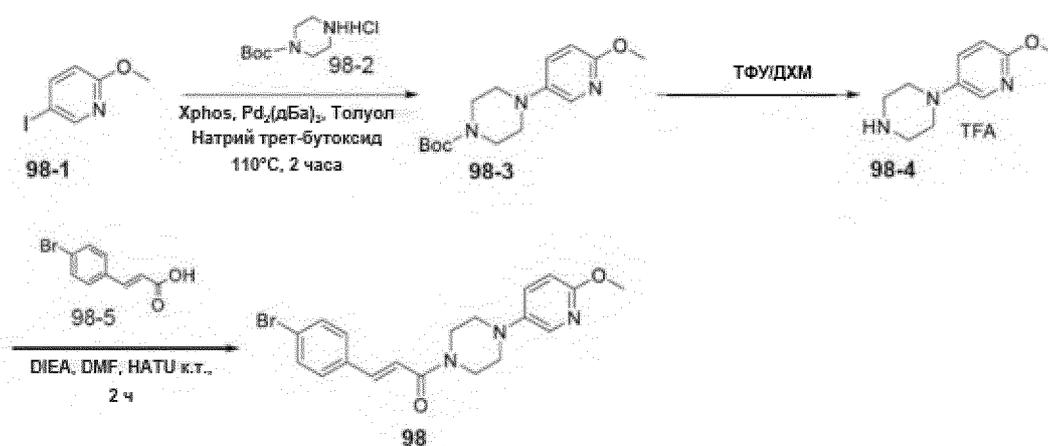
**[0154]** К раствору (*2E*)-1-(3-аминопирролидин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она гидрохлорида (**75-1**, полученного по методике, аналогичной процедуре для соединения **1**) (100 мг, 0,30 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли оксетан-3-он (**88-2**) (26,1 мг, 0,36 ммоль), NaBH(CN)<sub>3</sub> (32,6 мг, 0,42 ммоль) и AcOH (0,13 мл, 0,76 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ЭА (50 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/ДХМ = 1/60-1/10) с получением указанного в заголовке соединения (28,0 мг, 0,08 ммоль, выход 26,4%). ЖХМС (ИЭР): *m/z* 351,1/353,1 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,69-7,64 (м, 2H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,43 (д, *J* = 15,5 Гц, 1H), 7,00 (дд, *J* = 15,5, 4,3 Гц, 1H), 4,64 (дд, *J* = 11,8, 5,5 Гц, 2H), 4,36-4,27 (м, 2H), 3,99 – 3,90 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,65-3,41 (м, 2H), 3,38 – 3,24 (м,

1H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,88-2,62(м, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,76 – 1,57 (м, 1H).

[0155] Приведенное ниже соединение синтезировали по процедурам, аналогичным процедурам для соединения **88**:

№	Структура/наименование	ЖХ ИЭР [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ
78	 (5-фтор-1H-индол-2-ил)(3-(оксетан-3-иламино)пирролидин-1-ил)метанон	304,2	11,63 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, <i>J</i> = 8,9, 4,7 Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,09 – 7,02 (м, 1H), 6,92 (д, <i>J</i> = 13,1 Гц, 1H), 4,69-4,59 (м, 2H), 4,38 – 4,27 (м, 2H), 4,01 – 3,88 (м, 2H), 3,87-3,43 (м, 3H), 3,31-3,23 (м, 2H), 2,06 – 1,90 (м, 1H), 1,84-1,64 (м, 1H).  19F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ - 123,97/124,01.

Пример 13: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**98**)



[0156] Стадия 1: *tert*-бутил-4-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (**98-3**)

[0157] К раствору 5-йод-2-метоксипиридина (550 мг, 2,34 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли Xphos (223,13 мг, 0,47 ммоль), *tert*-бутоксид натрия (674,69 мг, 7,02 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (134,56 мг, 0,23 ммоль) и *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (871,73 мг, 4,68 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл), а полученную смесь экстрагировали ЭА (100 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ = от 1/100 до 3/1) с получением указанного в подзаголовке

соединения (859 мг, 2,93 ммоль, выход 125,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  294,2  $[M+H]^+$ .

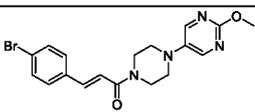
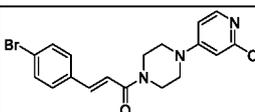
[0158] Стадия 2: соль 1-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперазина и трифторуксусной кислоты

[0159] Раствор *трет*-бутил-4-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (550 мг, 1,88 ммоль) в ДХМ (10 мл) и ТФУ (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (652 мг, 1,55 ммоль, выход 82,5%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  194,2  $[M+H]^+$ .

[0160] Стадия 3: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (98)

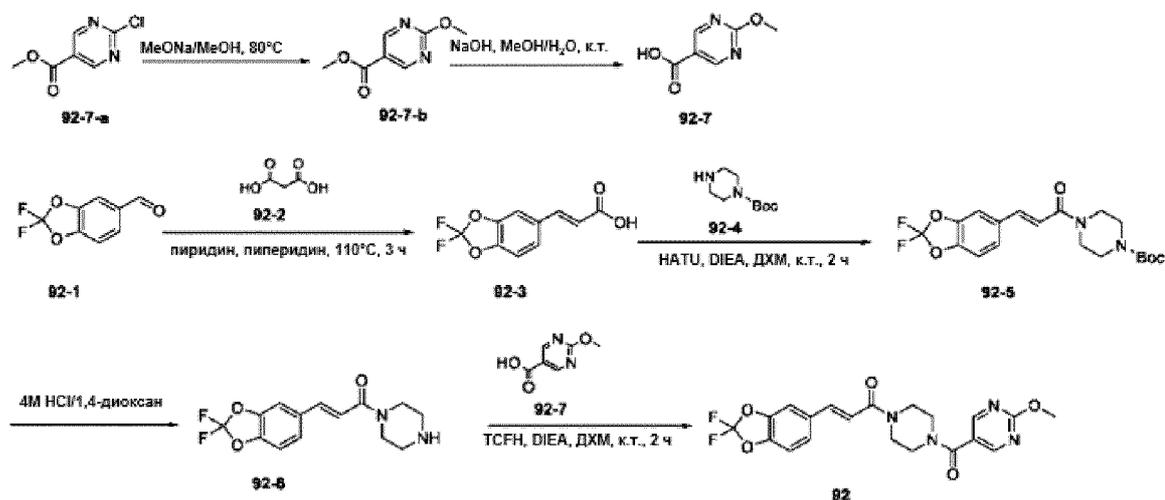
[0161] К раствору соли 1-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперазина и трифторуксусной кислоты (50 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (0,13 мл, 0,81 ммоль), НАТУ (74,25 мг, 0,20 ммоль) и (*2E*)-3-(4-бромфенил)проп-2-еновую кислоту (44,34 мг, 0,20 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл), а полученную смесь экстрагировали ЭА (100 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ = 1/100-1/0) с получением указанного в заголовке соединения (27,90 мг, 0,07 ммоль, выход 42,6%). ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  402,0  $[M+H]^+$ , <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,82 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 7,37 (д, *J* = 15,4 Гц, 1H), 6,74 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,07 (с, 4H).

[0162] Приведенное ниже соединение синтезировали по процедурам, аналогичным процедурам для соединения 98:

№	Структура/наименование	ЖХ ИЭР $[M+H]^+$	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ
99	 ( <i>E</i> )-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-5-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	403,1/ 405,1	8,39 (с, 2H), 7,72 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,61 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, <i>J</i> = 15,4 Гц, 1H), 7,38 (д, <i>J</i> = 15,4 Гц, 1H), 3,91-3,81(м, 5H), 3,73 (с, 2H), 3,14 (с, 4H).
102	 ( <i>E</i> )-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)пиперазин-1-	402,1/ 404,1	7,83 (д, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 7,71 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,61 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, <i>J</i> = 15,4 Гц, 1H), 7,35 (д, <i>J</i> = 15,4 Гц, 1H), 6,60 (дд, <i>J</i> =

ил)проп-2-ен-1-он	6,1, 2,3 Гц, 1H), 6,16 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,36 (с, 4H).
-------------------	---

[0163] Пример 14: (*E*)-3-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**92**)



[0164] Стадия 1: метил-2-метоксипиримидин-5-карбоксилат (**92-7-b**)

[0165] К раствору метил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (**92-7-a**) (15 г, 86,92 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли метоксид натрия (5,79 г, 28,97 ммоль, 5 моль/л в MeOH) при к. т., а реакционную смесь перемешивали при 80 С в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ДХМ 200 мл, затем добавляли 600 мл H<sub>2</sub>O. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (11,84 г, 70,40 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 169,1 [M+H]<sup>+</sup>

[0166] Стадия 2: 2-метоксипиримидин-5-карбоновая кислота (**92-7**)

[0167] К раствору метил-2-метоксипиримидин-5-карбоксилата (**92-7-b**) (12,77 г, 75,94 ммоль) в MeOH (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляли NaOH (4,56 г, 113,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем смесь доводили до pH = 2~3 раствором конц. HCl. Смесь экстрагировали ДХМ (60 мл X 2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (11,00 г, 71,37 ммоль, выход 94%) в виде твердого желтого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 153,00 [M-H]<sup>-</sup>

[0168] Стадия 3: (*E*)-3-(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)проп-2-еновая кислота (**92-3**)

**[0169]** К раствору пропандионовой кислоты (307,52 мг, 2,96 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли пиперидин (0,3 мл), 2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-карбальдегид (500 мг, 2,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и добавляли конц. HCl (10 мл). Смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали, сушили в вакууме с получением указанного в подзаголовке соединения (609 мг, 2,67 ммоль, 99,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 227,0 [M-H]<sup>-</sup>.

**[0170]** Стадия 4: трет-бутил-4-[(2E)-3-(2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)проп-2-еноил]пиперазин-1-карбоксилат (92-5)

**[0171]** К раствору (2E)-3-(2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)проп-2-эноиновой кислоты (92-3) (300 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (0,74 мл, 4,47 ммоль), НАТУ (749,97 мг, 1,97 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (304,09 мг, 1,63 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (50 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ = от 1/20 до 1/1) с получением указанного в подзаголовке соединения (174 мг, 0,44 ммоль, выход 40,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): m/z 341,1 [M-56+H]<sup>+</sup>.

**[0172]** Стадия 5: (2E)-3-(2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она гидрохлорид (92-6)

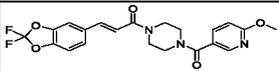
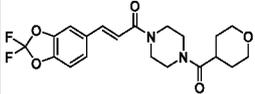
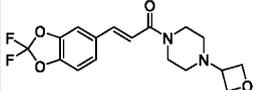
**[0173]** Раствор трет-бутил-4-[(2E)-3-(2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)проп-2-еноил]пиперазин-1-карбоксилата (92-5) (174 мг, 0,44 ммоль) в 4М HCl/диоксане (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного, указанного в подзаголовке соединения (158 мг, 0,47 ммоль, 108,2%) в виде белого твердого вещества. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): m/z 297,1[M+H]<sup>+</sup>.

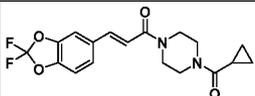
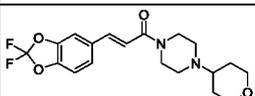
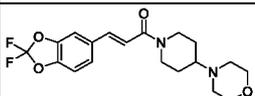
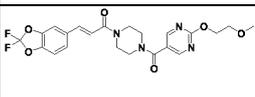
**[0174]** Стадия 6: (2E)-3-(2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-[4-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он (92)

**[0175]** К раствору 2-метоксипиримидин-5-карбоновой кислоты (92-7) (33,42 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли DIEA (0,09 мл, 0,54 ммоль), ТСФН (75,89 мг, 0,27 ммоль) и (2E)-3-(2,2-дифтор-2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(морфолин-4-ил)проп-2-ен-1-он (92-6) (60 мг, 0,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (30 мл\*2). Органические слои комбинировали, промывали солевым

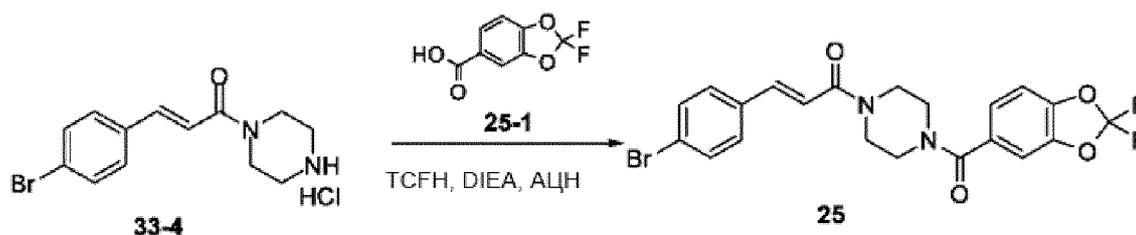
раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{ЭА/ПЭ} = 1/50-3/1$ ) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,05 ммоль, выход 25,6%). ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  433,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,74 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,45 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J = 14,5$  Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 3,70-3,44(м, 6H),  $^{19}\text{F}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -49,20.

**[0176]** Приведенное ниже соединение синтезировали по процедурам, аналогичным процедурам для соединения **92**:

№	Структура/наименование	ЖХ ИЭР $[\text{M}+\text{H}]^+$	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$
93	 ( <i>E</i> )-3-(2,2-дифторбензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	432,2	8,31 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83-7,77 (м, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 7,45 (дд, $J = 8,3$ , 2,1 Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 17,9$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J = 8,5$ , 1,9 Гц, 1H), 3,91 (д, $J = 2,0$ Гц, 3H), 3,79 (с, 2H), 3,66-3,51 (м, 6H). $^{19}\text{F}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -49,19.
117	 ( <i>E</i> )-3-(2,2-дифторбензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	409,2	7,95 (с, 1H), 7,56 (дд, $J = 8,4$ , 1,7 Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 3,89 – 3,81 (м, 2H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,62 – 3,46 (м, 6H), 3,43 – 3,36 (м, 2H), 2,99-2,85 (м, 1H), 1,64 – 1,50 (м, 4H).
118	 ( <i>E</i> )-3-(2,2-дифторбензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	353,2	7,95 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J = 8,4$ , 1,4 Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 4,55 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H), 4,46 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,76-3,68 (м, 2H), 3,63-3,55 (м, 2H), 3,47-3,40 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 4H)

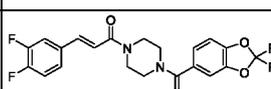
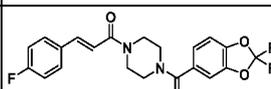
119	 <p>(<i>E</i>)-1-(4-(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)проп-2-ен-1-он</p>	365,1	7,96 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,60 – 7,49 (м, 2H), 7,45 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 3,83 – 3,46 (м, 8H), 2,02 (с, 1H), 0,81 – 0,69 (м, 4H).
120	 <p>(<i>E</i>)-3-(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	381,2	7,62 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 7,06 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 4,04 (дд, $J = 11,3, 4,4$ Гц, 2H), 3,73 (д, $J = 34,0$ Гц, 4H), 3,38 (тд, $J = 11,8, 2,0$ Гц, 2H), 2,62 (т, $J = 5,0$ Гц, 4H), 2,58 – 2,46 (м, 1H), 1,81 – 1,72 (м, 2H), 1,66 – 1,54 (м, 2H).
121	 <p>(<i>E</i>)-3-(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	381,1	7,60 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (м, 2H), 7,06 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 4,71 (д, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4,13 (д, $J = 13,1$ Гц, 1H), 3,73 (т, $J = 4,6$ Гц, 4H), 3,24 – 3,07 (м, 1H), 2,83 – 2,67 (м, 1H), 2,58 (т, $J = 4,7$ Гц, 4H), 2,55 – 2,43 (м, 1H), 1,99 – 1,89 (м, 2H), 1,57 – 1,44 (м, 2H).
122	 <p>(<i>E</i>)-3-(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(2-(2-метоксиэтоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>		

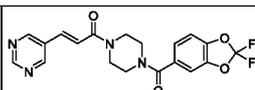
[0177] Пример 15: (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (25)



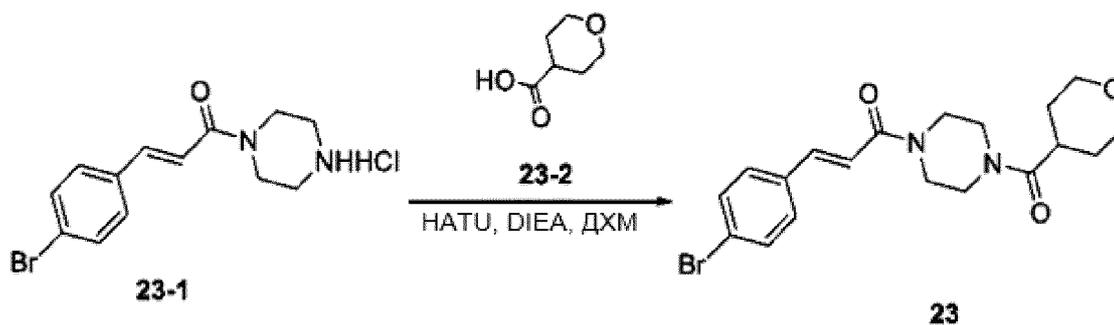
[0178] К раствору (*E*)-3-(4-бромфенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она гидрохлорида (соединение **33-4**, полученное в примере 1, стадии 2) (200 мг, 0,714 ммоль) в АЦН (10 мл) добавляли DIEA (0,24 мл, 1,428 ммоль), TCFH (239 мг, 0,857 ммоль) и 2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоновую кислоту (**25-1**) (173 мг, 0,857 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Остаток перемешивали с водой (20 мл), а полученную смесь экстрагировали ДХМ (20 мл \* 2). Органические слои комбинировали, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Waters 2767/2545/2489, Waters Xbridge C18 10 мкм OBD 19×250 мм, подвижная фаза А: 0,1% FA в воде, подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN, скорость потока: 20 мл/мин, темп. колонки: к. т.) с получением указанного в заголовке соединения (10,67 мг, 0,02 ммоль, выход 3,1%). ЖХМС (ИЭР): *m/z* 479,0/481,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,74 – 7,53 (м, 5H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 3,80 – 3,35(м, 8H).

[0179] Приведенное ниже соединение синтезировали по процедурам, аналогичным процедурам для соединения **25**:

№	Структура/наименование	ЖХ ИЭР [M+H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ
43	 ( <i>E</i> )-1-(4-(2,2-дифторбензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)проп-2-ен-1-он	437,0	8,04-,787 (м, 1H), 7,63 – 7,43 (м, 5H), 7,32 (дд, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Гц, 2H), 3,88 – 3,36 (м, 8H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ - 48,86,-136,82 /136,88,138,34/138,43.
44	 ( <i>E</i> )-1-(4-(2,2-дифторбензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он	418,9	7,86 – 7,74 (м, 2H), 7,59 – 7,46 (м, 3H), 7,32 (дд, <i>J</i> = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,30 – 7,18 (м, 3H), 3,94 – 3,38 (м, 8H). <sup>19</sup> F ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> )δ- 48,89, 111,33 /111,34

79	 <p>(E)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(пиримидин-5-ил)проп-2-ен-1-он</p>	403,2	<p>9,17 (с, 2H), 9,15 (с, 1H), 7,57-7,47 (м, 4H), 7,32 (дд, <math>J = 8,2, 1,2</math> Гц, 1H), 3,90-3,46 (м, 8H).</p> <p><math>^{19}\text{F}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) <math>\delta</math> - 48,87.</p>
----	---	-------	---

[0180] Пример 16: (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (**23**)



[0181] К раствору тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (**23-2**) (83,6 мг, 0,642 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (0,27 мл, 1,60 ммоль), 1-(4-бромфенил)-1-(пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он гидрохлорид (**23-1**, т. е. соединение **33-4**, полученное в примере 1, стадии 2) (150 мг, 0,535 ммоль) и HATU (244 мг, 0,642 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (40 мл). Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем (ЭА/ПЭ = от 1/50 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,02 ммоль, выход 4,6%). ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  407,1/409,1  $[M+H]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  7,70 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,48 (д,  $J = 15,4$  Гц, 1H), 7,32 (д,  $J = 15,4$  Гц, 1H), 3,91 – 3,80 (м, 2H), 3,79 – 3,65 (м, 2H), 3,64 – 3,45 (м, 6H), 3,44 – 3,35 (м, 2H), 2,98 – 2,84 (м, 1H), 1,68 – 1,49 (м, 4H).

#### [0182] Анализ биологической функции хемотаксиса антагонистов GPR183

[0183] Анализ хемотаксиса проводили для того, чтобы определить, ориентирован ли тот или иной тип клеток непосредственно на определенный хемотаксис и мигрирует ли он. Поскольку ось  $7\alpha,25\text{-ОНС-GPR183}$  играет важную роль в опосредовании миграции иммунных клеток при аутоиммунных заболеваниях, функцию антагонистов GPR183 оценивали с использованием клеточного анализа хемотаксиса *in vitro*.

[0184] Клеточную линию U937 применяли для мониторинга ингибирующего действия антагонистов на  $7\alpha,25\text{-ОНС}$ -опосредованный хемотаксис. Все соединения исследовали на

основе следующих способов анализа.

**[0185]** Клетки U937 пассировали в полной среде (RPMI1640, 10% FBS, 1% пенициллина-стрептомицина) в инкубаторе (37°C, 5% CO<sub>2</sub>).

**[0186]** Перед анализом миграции клетки U937 выдерживали в течение 2 часов в среде, обедненной липидами (RPMI 1640, 1% FBS, не содержащая липидов, 1% пенициллин-стрептомицин).

**[0187]** Хемотаксис осуществляли на пластинах HTS Transwell-96 с помощью поликарбонатных мембран с порами 5,0 мкм согласно протоколу производителя. Кратко, нижние камеры заполняли 100 мкл среды RPMI1640 с 0,5% BSA, содержащей 20 нМ 7 $\alpha$ ,25-ОНС. После установки фильтров в верхнюю камеру добавляли 1\*10<sup>5</sup> клеток, предварительно обработанных соединениями в различных концентрациях в среде RPMI1640 объемом 75 мкл с 0,5% BSA. Через 3 часа при 37°C количество клеток в нижней камере анализировали с помощью проточной цитометрии. Хемотаксис выражали как общее количество клеток в нижних камерах. Количество клеток в каждой лунке наносили на график в зависимости от концентраций различных антагонистов и анализировали в GraphPad Prism для построения кривой концентрации.

**[0188] Анализ подвижности Ca<sup>2+</sup> антагонистов GPR183**

**[0189]** Анализ подвижности кальция представляет собой клеточный анализ вторичного мессенджера для измерения потока кальция, связанного с активацией или ингибированием рецептора, сопряженного с G-белком. Изменение интенсивности флуоресценции напрямую коррелирует с количеством внутриклеточного кальция, который высвобождается в цитоплазму в ответ на активацию лиганда рецептора, представляющего интерес.

**[0190]** Применяли клетки GPR183-Gq $\beta$ 5-CHO K1 (сконструированные Genomeditech), пассированные в полной среде (среда F12K, 10% FBS, 1% пенициллин-стрептомицин, 4 мкг/мл пурамицина) в инкубаторе (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) в анализе подвижности Ca<sup>2+</sup>.

**[0191]** Флуоресцентный проницаемый для мембраны кальций-связывающий краситель (набор для анализа FLIPR Calcium 6) растворяли в буфере для анализа (20 мМ буфер HEPES + 1\* сбалансированный солевой раствор Хэнка (HBSS), pH 7,4). Загрузочный буфер получали из раствора красителя, содержащего 5 мМ пробенецида (исходный раствор пробенецида получали из 500 мМ раствора в 1 н NaOH, который затем разбавляли до 250 мМ в буфере HBSS).

**[0192]** Приблизительно 1,5\*10<sup>4</sup> клеток GPR183-Gq $\beta$ 5-CHO K1 высевали в 384-луночный планшет с 25 мкл среды, содержащей недостаточное количество вещества (1% FBS, не содержащая липидов, 1% пенициллин-стрептомицин), за день до анализа. В день анализа среду, содержащую недостаточное количество вещества, полностью заменяли 25 мкл

буфера для анализа, затем в нужные лунки добавляли 25 мкл загрузочного буфера. После добавления красителя клеточный планшет инкубировали в течение 2 часов при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>, а затем хранили при комнатной температуре до применения. Соединения в 12,5 мкл аналитического буфера в желаемой концентрации (5\*) добавляли в каждую лунку и инкубировали с клетками в течение 30 минут при комнатной температуре. После инкубации переносили микропланшеты в прибор FLIPR и начинали анализ кальция, как описано в руководстве пользователя к прибору. В ходе анализа добавляли 12,5 мкл буфера для анализа с 7 $\alpha$ ,25-ОНС или без него. Значения отношения МАХ в каждой лунке строили в зависимости от концентраций различных антагонистов и анализировали в GraphPad Prism для построения кривой концентрации.

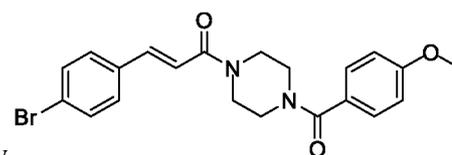
**[0193]** Результаты подвижности Ca<sup>2+</sup> IC<sub>50</sub> и Chemtaxis IC<sub>50</sub> соединений, раскрытых в данном документе, перечислены в следующей таблице.

№ соединения	IC <sub>50</sub> подвижности Ca <sup>2+</sup> (нМ)	Chemtaxis IC <sub>50</sub> (нМ)
Референс*	38,52	1,236
1	Нет данных	Нет данных
2	Нет данных	Нет данных
3	1800	Нет данных
4	24,92	9,507
5	26,22	6,764
6	Нет данных	Нет данных
7	Нет данных	Нет данных
8	Нет данных	Нет данных
9	Нет данных	Нет данных
10	Нет данных	Нет данных
11	Нет данных	9,33
12	Нет данных	Нет данных
13	3341	Нет данных
14	Нет данных	Нет данных
15	39,97	6,74
16	Нет данных	Нет данных
17	92,64	Неактивно
18	378,7	Нет данных
19	Нет данных	Нет данных
20	Нет данных	Нет данных

21	406,8	Нет данных
22	548,4	Нет данных
23	39,45	10,46
24	1020	Нет данных
25	3,97	0,98
26	24,89	2,226
27	17,49	Нет данных
28	295,2	Нет данных
29	106,7	51,2
30	30,11	1,62
31	66,03	3,99
32	16,10	0,83
33	213,5	Нет данных
34	Нет данных	Нет данных
35	Нет данных	Нет данных
36	Нет данных	Нет данных
37	45,79	68,66
38	51,38	Нет данных
39	Неактивно	Нет данных
40	Неактивно	Нет данных
41	Нет данных	Нет данных
42	158,1	343,5
43	901,4	Нет данных
44	21,84	Нет данных
45	Нет данных	Нет данных
46	169,9	Нет данных
47	700,4	Нет данных
48	239,8	Нет данных
49	Нет данных	Нет данных
50	Нет данных	Нет данных
51	65,17	277,2
52	Нет данных	Нет данных
53	91,54	7,308
54	497,7	Неактивно

55	123,1	Неактивно
56	179,7	Неактивно
57	2590	Неактивно
58	435,6	Неактивно
59	232,3	Нет данных
60	Неактивно	Нет данных
61	Неактивно	Нет данных
62	38,57	Нет данных
63	Неактивно	Неактивно
64	Неактивно	Нет данных
65	Неактивно	Нет данных
66	564,5	Нет данных
67	Неактивно	Неактивно
68	69,55	Неактивно
69	64,85	1,239
70	34,67	1,26
71	Неактивно	Нет данных
72	824,3	71,01
73	Неактивно	Нет данных
74	420,5	52,85
75	70,4	Неактивно
76	297,4	Неактивно
77	240,2	687,4
78	Неактивно	Неактивно
79	Неактивно	Неактивно
80	2040	Неактивно
81	4800	Неактивно
82	Неактивно	Неактивно
83	Неактивно	Неактивно
84	Неактивно	Неактивно
85	Нет данных	Нет данных
86	Нет данных	Нет данных
87	15,91	Нет данных
88	Нет данных	Нет данных

89	Нет данных	Нет данных
90	105,5	Нет данных
91	35,04	Нет данных
92	31,64	Нет данных
93	18,7	Нет данных
94	21,5	Нет данных
95	28,8	Нет данных
96	Неактивно	Нет данных
97	Неактивно	Нет данных
98	106,6	Нет данных
99	152	Нет данных
100	Нет данных	Нет данных
101	Нет данных	Нет данных
102	1940	Нет данных
103	Неактивно	Нет данных
104	179,9	Нет данных
105	128,8	Нет данных
106	Нет данных	Нет данных
107	Нет данных	Нет данных
108	Нет данных	Нет данных
109	865	Нет данных
110	Неактивно	Нет данных
111	Нет данных	Нет данных
112	Неактивно	Нет данных
113	Нет данных	Нет данных
114	163,6	Нет данных
115	23,71	4,642
116	32,5	Нет данных
117	562	Нет данных
118	645,6	Нет данных
119	36,4	Нет данных
120	57,6	Нет данных
121	260,9	Нет данных



\* Референс указывает на соединение, имеющее структуру

**[0194] Фармакокинетическое исследование**

**[0195]** Соединения, раскрытые в данном документе, были дополнительно изучены на предмет ингибирования CYP, ингибирования hERG, кинетической растворимости, проницаемости, PPB, LMS и других показателей фармакокинетики.

**[0196] Результаты применения репрезентативных соединений и эталонного соединения**

№ соединения	IC50 CYP (мкМ)	IC50 hERG (мкМ)	Кинетическая растворимость (мкМ)	mPPB (% fu)	hPPB (% fu)	hLMS
Референс	1A2>10, 2B6>10 2C8>10, 2C9>10 2C19:0,99, 2D6>10 3A4-M>10, 3A4-T>10	1,648	7	6,4		>186,4
15	1A2>10, 2B6>10 2C8>10, 2C9>10 2C19>10, 2D6>10 3A4-M>10, 3A4-T>10	> 30	225,5	17,8	15,2	> 186,4
62	1A2>10, 2B6>10 2C8>10, 2C9>10 2C19:6,60, 2D6>10 3A4-M>10, 3A4-T>10	4,98	108	20,0	11,1	> 186,4
23	1A2>10, 2B6>10 2C8>10, 2C9>10 2C19>10 2D6>10 3A4-M>10 3A4-T>10	18,32	68	23,7	18,4	> 186,4
44	1A2>10, 2B6>10 2C8>10, 2C9>10 2C19>10, 2D6>10 3A4-M>10, 3A4-T>10	5,51	45,8	3,6	2,2	> 186,4
25	1A2>10, 2B6:19,04 2C8>10, 2C9>18,54 2C19:6,62, 2D6:3,45 3A4-M:14,62, 3A4-	2,587	34,9	1,2	0,8	> 186,4

	T:7,64					
53	1A2>10, 2B6>10 2C8>10, 2C9>10 2C19>5,07, 2D6>4,45 3A4-M>10, 3A4-T>10	2,746	22,1	1,3	0,9	> 186,4
92	A2>10, 2B6>10 2C8>10, 2C9>10 2C19>10, 2D6>10 3A4-M>10, 3A4-T>10	7,9	114	22,0	21,6	> 186,4

**[0197] Ингибирование CYP:** по сравнению с эталонным соединением Референса (2C19: 0,99 мкМ), репрезентативные соединения, раскрытые в данном документе, например, соединения 15, 23, 44, 92, не показали никакого ингибирования или очень слабое ингибирование CYP. В заключение, соединения, описанные в данном документе, показывают незначительное ингибирование CYP или его полное отсутствие по сравнению с эталонным соединением, что позволяет предположить незначительное взаимодействие лекарственного средства или его отсутствие.

**[0198] Ингибирование hERG:** по сравнению с эталонным соединением (1,648 мкМ), репрезентативные соединения, раскрытые в данном документе, например, соединения 15 и 23, не показали никакого ингибирования или показали слабое ингибирование, а репрезентативные соединения, раскрытые в данном документе, например, соединения 62, 23, 44, 25, 53, 92, показали слабое ингибирование или плохое ингибирование в сравнении с сильным ингибированием эталонного соединения.

**[0199] Растворимость и проницаемость:** по сравнению с эталонным соединением (7 мкМ), репрезентативные соединения, раскрытые в данном документе, неожиданно показали улучшенную растворимость. Эти репрезентативные соединения показали высокую проницаемость.

**[0200] РРВ на мышях и человеке:** репрезентативные соединения, раскрытые в данном документе, например, соединения 15, соединения 62, соединения 23 и соединения 92, показали улучшенное связывание с белками плазмы, что указывает на улучшенную концентрацию свободного активного соединения, которое на самом деле работает в организме.

**[0201] Стабильность микросом печени человека:** соединения, раскрытые в данном документе, также тестировали на стабильность микросом печени человека. Результаты показали, что все протестированные соединения действуют более 186,4 мин, показывая хорошую стабильность.

**[0202]** Соединения, раскрытые в данном документе, испытывали на фармакокинетику у мышей, как показано в таблице ниже:

Параметры	CL	T <sub>1/2</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>(0-t)</sub>	V <sub>ss</sub>	F (%)
Единица	мл/мин/кг	ч	нг/мл	ч*нг/мл	л/кг	
Референс в/в 1 мг/кг	16,86	0,87	866	972	1,32	
Референс перорально 50 мг/кг		3,72	8 931	45 663		119
Соединение 15 в/в 1 мг/кг	32,56	0,69	934,25	513,00	1,53	
Соединение 15 перорально 10 мг/кг		1,25	3 026,21	6 819,57		133,21
Соединение 62 в/в 1 мг/кг		2,18	920,44	1 877	1,43	
Соединение 62 перорально 10 мг/кг		3,74	4900	27 242		
Соединение 23 в/в 1 мг/кг	10,17	1,91	965	1 575	1,50	
Соединение 23 перорально 10 мг/кг		4,58	5 108	28 042		224,50
Соединение 44 в/в 1 мг/кг	13,41	2,18	517,84	1 156	2,43	
Соединение 44 перорально 10 мг/кг		3,30	3205	13948		119
Соединение 25 в/в 1 мг/кг	3,86	3,57	474,31	1 341	3,43	
Соединение 25 перорально 10 мг/кг		2,80	1 197	13 184		
Соединение 53 в/в 1 мг/кг	17,38	2,31	437,00	875,34	2,31	
Соединение 53 перорально 10 мг/кг		3,39	2 348	16 384		186,87
Соединение 92 в/в 1 мг/кг	3,98	2,97	832	4 186	1,13	
Соединение 92		2,46	5 895	4,9654		118,94

перорально 10 мг/кг						
---------------------	--	--	--	--	--	--

**[0203] Период полувыведения:** по сравнению с эталонным соединением (3,72 часа), соединения, описанные в данном документе, показали лучший или сравнимый период полувыведения.

**[0204]  $C_{max}$  и AUC:** соединения, раскрытые в данном документе, например, соединение 15, соединение 62, соединение 23, соединение 44, соединение 25 и соединение 53, показали лучшую фармакокинетику, такую как  $C_{max}$  (нг/мл) и  $AUC_{last}$  (ч\*нг/мл), при преобразовании в ту же дозу (перорально 50 мкг/кг), что указывает на то, что раскрытые в данном документе соединения показывают гораздо лучшее воздействие *in vivo*.

**[0205]  $V_{ss}$ :** по сравнению с эталонным соединением соединения, раскрытые в данном документе, например, соединение 15, соединение 62, соединение 23, соединение 44, соединение 25, соединение 53, показали улучшение  $V_{ss}$ , что указывает на лучшее распределение в тканях.

**[0206]** Соединения, раскрытые в данном документе, испытывали на предмет фармакокинетики на крысах, как показано в таблице ниже:

Параметры	CL	$T_{1/2}$	$C_{max}$	$AUC_{(0-t)}$	$V_{ss}$	$F$ (%)
Единица	мл/мин/кг	ч	нг/мл	ч*нг/мл	л/кг	
Референс в/в 1 мг/кг	14,14	0,78	1470	1156	0,82	
Референс перорально 10 мг/кг		0,65	4 273	12 756		110,3
Соединение 25 в/в 1 мг/кг	3,86	5,87	873	4 188	1,72	
Соединение 25 перорально 10 мг/кг		1,92	5 208	45 906		109,56
Соединение 92 в/в 1 мг/кг	3,40	1,56	2 111	4 840	0,46	
Соединение 92 перорально 10 мг/кг		2,60	17 394	87 585		201,11

**[0207] Клиренс и период полувыведения:** по сравнению с эталонным соединением, соединения 25 и 92 показали значительно улучшенную скорость клиренса и период полувыведения.

**[0208]  $C_{max}$  и AUC:** соединения 25 и 92 показали гораздо лучшую фармакокинетику, например,  $C_{max}$  (нг/мл) и  $AUC_{last}$  (ч\*нг/мл) в той же дозе.

**[0209]  $V_{ss}$ :** в сравнении с эталонным соединением, соединение 25 показало улучшенную  $V_{ss}$ .

**[0210]** Следует понимать, что если в данном документе приводится ссылка на какую-либо

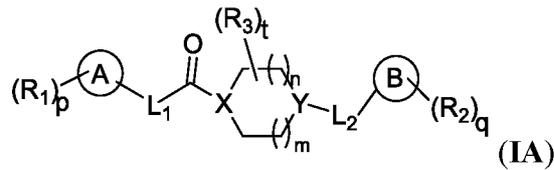
публикацию из предшествующего уровня техники, то такая ссылка не означает признания того, что публикация является частью общеизвестных знаний в данной области в любой стране.

**[0211]** Раскрытие всех публикаций, патентов, патентных заявок и опубликованных патентных заявок, упомянутых в данном документе посредством идентифицирующей ссылки, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[0212]** Несмотря на то, что вышеизложенное настоящее изобретение было описано в некоторых деталях посредством иллюстрации и примера для целей ясности понимания, специалистам в данной области будет очевидно, что могут быть осуществлены некоторые незначительные изменения и модификации. Следовательно, описание и примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (IA)



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,  
где

кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный гетероцикллид;

р равно 0, 1 или 2;

R<sub>1</sub> представляет собой галоген, циано, C<sub>1-6</sub>алкил или галогенC<sub>1-6</sub>алкил;

L<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкилен, C<sub>2-6</sub>алкенилен, C<sub>2-6</sub>алкинилен или C<sub>3-6</sub>циклоалкилен;

X представляет собой CR<sub>a</sub> или N и Y представляет собой CR<sub>b</sub> или N, где каждый R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксиль или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый m и n независимо равен 0, 1 или 2;

t равно 0, 1 или 2;

R<sub>3</sub> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или галогенC<sub>1-6</sub>алкил;

L<sub>2</sub> представляет собой прямую связь, -C(O)-, <sup>\*1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-<sup>\*2</sup>, <sup>\*1</sup>-C(O)-NR<sub>c</sub>-<sup>\*2</sup>, <sup>\*1</sup>-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-NR<sub>c</sub>-C(O)-<sup>\*2</sup>, <sup>\*1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-<sup>\*2</sup> или -NR<sub>c</sub>-, где каждый R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил, и где символ <sup>\*2</sup> относится к положению, присоединенному к кольцу В, а символ <sup>\*1</sup> относится к положению, противоположному кольцу В в формуле (I);

кольцо В представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероцикллид, бициклический 7-12-членный гетероцикллид, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил;

q равно 0, 1 или 2;

R<sub>2</sub> представляет собой галоген, оксо, C<sub>1-6</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил или -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил- или моноциклический 5-9-членный гетероцикллид.

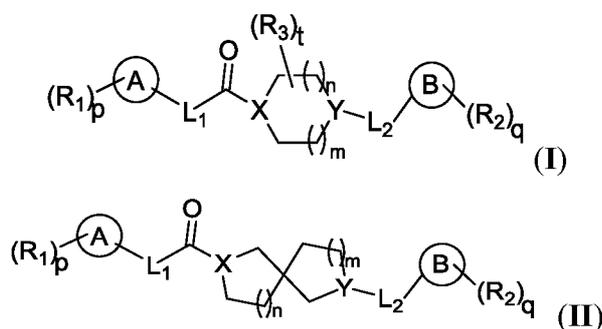
2. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой бензоконденсированный гетероцикллид.

3. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой бензоконденсированный гетероцикллид, выбранный из индолинила, изоиндолинила, бензопиридила, дигидротиазолопиримидинила, тетрагидрохинолила, тетрагидроизохинолила, дигидробензофуридила, дигидробензоксазинила, дигидробензоимидазолила,

тетрагидробензотиенила, тетрагидробензофурилла, бензодиоксилила, бензодиоксопиридина, хроманила, хроменила, октагидрохроменила, дигидробензодиоксилила, дигидробензоксезинила, дигидробензодиоксепинила, дигидротриенодиоксилила, дигидробензооксазепинила, тетрагидробензооксазепинила, дигидробензоазепинила, тетрагидробензоазепинила, изохроманила или хроманила.

4. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой бензодиоксилил или дигидробензофурил, предпочтительно бензо[d][1,3]диоксол-5-ил или 2,3-дигидробензофуран-6-ил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя галогенами.

5. Соединение формулы (I) или (II)



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероцикл, бициклический 7-12-членный гетероцикл, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил;

р равно 0, 1 или 2;

R<sub>1</sub> представляет собой галоген, циано, C<sub>1-6</sub>алкил или галогенC<sub>1-6</sub>алкил;

L<sub>1</sub> представляет собой прямую связь, C<sub>1-6</sub>алкилен, C<sub>2-6</sub>алкенилен, C<sub>2-6</sub>алкинилен или C<sub>3-6</sub>циклоалкилен;

X представляет собой CR<sub>a</sub> или N и Y представляет собой CR<sub>b</sub> или N, где каждый R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляет собой водород, галоген, гидроксиль или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый m и n независимо равен 0, 1 или 2;

t равно 0, 1 или 2;

R<sub>3</sub> представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или галогенC<sub>1-6</sub>алкил;

L<sub>2</sub> представляет собой прямую связь, -C(O)-, <sup>\*1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-<sup>\*2</sup>, <sup>\*1</sup>-C(O)-NR<sub>c</sub>-<sup>\*2</sup>, <sup>\*1</sup>-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-NR<sub>c</sub>-C(O)-<sup>\*2</sup>, <sup>\*1</sup>-NR<sub>c</sub>-C(O)-CR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>-<sup>\*2</sup> или -NR<sub>c</sub>-, где каждый R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> и R<sub>e</sub> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил, и где символ <sup>\*2</sup> относится к положению, присоединенному к кольцу В, а символ <sup>\*1</sup> относится к положению, противоположному

кольцу В в формуле (I);

кольцо В представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероциклил, бициклический 7-12-членный гетероциклил, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил;

q равно 0, 1 или 2;

R<sub>2</sub> представляет собой галоген, оксо, C<sub>1</sub>-алкил, галогенC<sub>1</sub>-алкил или -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-алкил, галогенC<sub>1</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-алкокси-C<sub>1</sub>-алкил- или моноциклический 5-9-членный гетероциклил,

при условии, что указанное соединение не является ни одним из следующих соединений:

(2E)-3-(4-бромфенил)-1-{4-[(4-метоксифенил)карбонил]пиперазинил}проп-2-ен-1-он;

3-(4-бромфенил)-1-{4-[(4-метоксифенил)карбонил]пиперазинил}проп-2-ен-1-он;

3-(3,4-дихлорфенил)-1-{4-[(4-метоксифенил)карбонил]пиперазинил}проп-2-ен-1-он;

6-хлориндол-2-ил-4-[(4-метоксифенил)карбонил]пиперазинилкетон;

3-(2H-бензо[d][1,3]диоксолен-5-ил)-1-{4-[(4-

метоксифенил)карбонил]пиперазинил}проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(4-(1,4-оксазепан-4-карбонил)пиперидин-1-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-морфолиноазепан-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-хлорофенил)-1-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-фторфенил)-2-метил-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,4-дiazепан-1-

ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(4-(азетидин-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-1-(4-(азетидин-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(2-бромфенил)-1-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,3-дигидробензофуран-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он;

(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанон; или

(5-хлор-1H-индол-2-ил)(4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)метанон.

**6.** Соединение по п. 5, где кольцо А представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероциклил, бициклический 7-12-членный гетероциклил, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из

галогена, циано, C<sub>1-6</sub>алкила или галогенC<sub>1-6</sub>алкила.

7. Соединение по п. 5, где

кольцо А представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним или двумя галогенами, предпочтительно кольцо А представляет собой фенил, замещенный одним галогеном в положении 4, более предпочтительно кольцо А представляет собой 4-бромфенил; или

кольцо А представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероарил, выбранный из пиридинила, пиридинила или пиримидинила, предпочтительно пиридин-3-ила, пиридин-4-ила или пиримидин-5-ила, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, циано или C<sub>1-6</sub>алкила; или

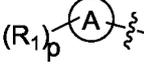
кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный гетероарил, выбранный из индолила, пирролопиридинила или бензоимидазолила, предпочтительно 1Н-индол-2-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ила, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ила, 1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ила, пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ила или 1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ила, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя галогенами; или

кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный гетероцикл, который представляет собой бензоконденсированный гетероцикл, предпочтительно бензоконденсированный гетероцикл представляет собой индолинил, изоиндолинил, бензопиранил, дигидротиазолопиримидинил, тетрагидрохинолил, тетрагидроизохинолил, дигидробензофуранил, дигидробензоксазинил, дигидробензоимидазолил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, бензодиоксолил, бензодиоксонил, хроманил, хроменил, октагидрохроменил, дигидробензодиоксинил, дигидробензоксезинил, дигидробензодиоксепинил, дигидротиенодиоксинил, дигидробензооксазепинил, тетрагидробензооксазепинил, дигидробензоазепинил, тетрагидробензоазепинил, изохроманил или хроманил; более предпочтительно выбранный из бензодиоксолила или дигидробензофуранила, еще более предпочтительно бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ила или 2,3-дигидробензофуран-6-ила, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя галогенами; или

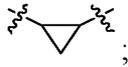
кольцо А представляет собой бициклический 7-12-членный циклоалкил, выбранный из дигидро-1Н-инден-2-ила, который является незамещенным или замещен одним или двумя галогенами.

8. Соединение по п. 5, где фрагмент  представляет собой 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-цианофенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, пиридин-3-

ил, пиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, 5-хлор-1Н-индол-2-ил, 1Н-индол-2-ил, 5-фтор-1Н-индол-2-ил, 5-фтор-1Н-индол-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-2-ил, 1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин-2-ил, пиразол[1,5-*a*]пиридин-2-ил, 2,3-дигидробензофуран-6-ил, 5-хлоро-1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил, 2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил или 5-бromo-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил;

предпочтительно фрагмент представляет собой  $(R_1)_p$   4-бромфенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 5-хлор-1Н-индол-2-ил, 5-фтор-1Н-индол-2-ил, 2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил или 2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил.

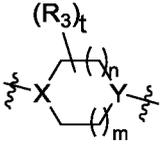
9. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $L_1$  представляет собой прямую связь,  $C_{1-6}$ алкилен,  $C_{2-6}$ алкенилен или  $C_{3-6}$ циклоалкилен; предпочтительно  $L_1$  представляет собой прямую связь,

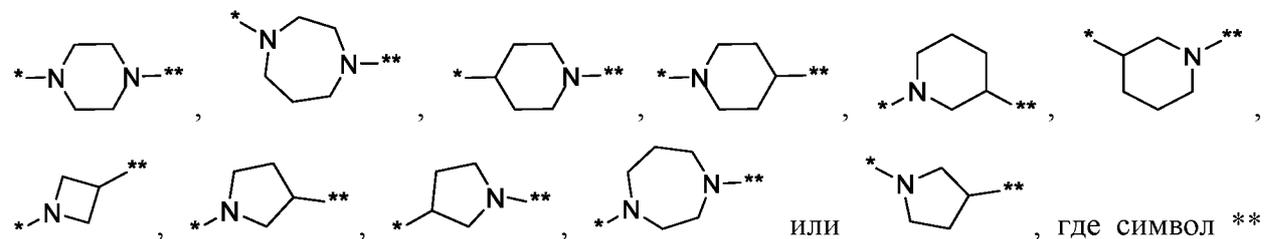
- $CH_2-CH_2-$ , - $CH=CH-$  или ; более предпочтительно  $L_1$  представляет собой прямую связь или - $CH=CH-$ .

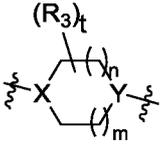
10. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $X$  представляет собой  $CR_a$  или  $N$  и  $Y$  представляет собой  $CR_b$  или  $N$ , где каждый  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляет собой водород, галоген, гидроксиль или  $C_{1-6}$ алкил.

11. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $m$  равно 1, а  $n$  равно 1; или  $m$  равно 2, а  $n$  равно 1; или  $m$  равно 1, а  $n$  равно 2; или  $m$  равно 0, а  $n$  равно 0; или  $m$  равно 0, а  $n$  равно 1; или  $m$  равно 1, а  $n$  равно 0.

12. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $X$  представляет собой  $N$  и  $Y$  представляет собой  $N$ ; и  $m$  равно 1 и  $n$  равно 1.

13. Соединение по любому из пп. 1-5, где фрагмент  представляет собой

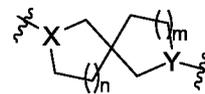


относится к положению, прикрепленному к  $L_2$  и символ  \* относится к положению, противоположному  $L_2$  в формуле (I); предпочтительно фрагмент представляет

собой .

14. Соединение по любому из пп. 1-5, где два  $R^3$ , присоединенные к одному и тому же атому углерода в кольце, образуют спиро $C_3-C_6$  углеродное кольцо.

15. Соединение по любому из пп. 1-5, где в формуле (II) X представляет собой N, а Y представляет собой N; и m равно 1, а n равно 1; или m равно 2, а n равно 1; или m равно 1, а n равно 2; или m равно 0, а n равно 0; или m равно 0, а n равно 1; или m равно 1, а n равно 0.



16. Соединение по любому из пп. 1-5, где в формуле (II) фрагмент

представляет собой .

17. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $L_2$  представляет собой прямую связь,  $-C(O)-$ ,  $^{*1}-NR_c-C(O)-^{*2}$ ,  $^{*1}-C(O)-NR_c-^{*2}$ ,  $^{*1}-CR_dR_e-NR_c-C(O)-^{*2}$ ,  $^{*1}-NR_c-C(O)-CR_dR_e-^{*2}$  или  $-NR_c-$ , где каждый  $R_c$ ,  $R_d$  и  $R_e$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил, и где символ  $^{*2}$  относится к положению, присоединенному к кольцу B, а символ  $^{*1}$  относится к положению, противоположному кольцу B в формуле (I).

18. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $L_2$  представляет собой прямую связь,  $-C(O)-$ ,  $^{*1}-NH-C(O)-^{*2}$ ,  $^{*1}-C(O)-NH-^{*2}$ ,  $^{*1}-CH_2-NH-C(O)-^{*2}$  или  $-NH-$ , где символ  $^{*2}$  относится к положению, прикрепленному к кольцу B, а символ  $^{*1}$  относится к положению, противоположному кольцу B в формуле (I); предпочтительно  $L_2$  представляет собой прямую связь или  $-C(O)-$ , более предпочтительно  $-C(O)-$ .

19. Соединение по любому из пп. 1-5, где кольцо B представляет собой фенил, моноциклический 5-9-членный гетероарил, бициклический 7-12-членный гетероарил, моноциклический 5-9-членный гетероцикл, бициклический 7-12-членный гетероцикл, моноциклический 3-8-членный циклоалкил или бициклический 7-12-членный циклоалкил, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, оксо,  $C_{1-6}$ алкила, галоген $C_{1-6}$ алкила или  $-OR_f$ , где  $R_f$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил- или моноциклический 5-9-членный гетероцикл.

20. Соединение по любому из пп. 1-5, где

кольцо B представляет собой фенил, замещенный  $-OR_f$ , где  $R_f$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, галоген $C_{1-6}$ алкил или моноциклический 5-9-членный гетероцикл, предпочтительно моноциклический 5-9-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом азота или кислорода, более предпочтительно азетидинил или тетрагидрофуранил; или

кольцо B представляет собой моноциклический 3-8-членный циклоалкил, который

является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, галогенC<sub>1-6</sub>алкила или -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; или

кольцо В представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероарил, который является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена или OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил-; или

кольцо В представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероцикл или бициклический 7-12-членный гетероцикл, каждый из которых является незамещенным или замещен оксо, галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом; или

кольцо В представляет собой моноциклический 5-9-членный гетероарил или бициклический 7-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена или C<sub>1-6</sub>алкила.

## 21. Соединение по любому из пп. 1-5, где

кольцо В представляет собой фенил, который представляет собой метокси, дифторметокси, азетидин-3-илокси или (тетрагидрофуран-3-ил)окси; или

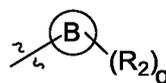
кольцо В представляет собой циклопропил или циклогексил, который является незамещенным или замещен гидроксидом или метокси; или

кольцо В представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиазинил, который является незамещенным или замещен одним или двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена или -OR<sub>f</sub>, где R<sub>f</sub> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил-; предпочтительно кольцо В представляет собой пиридин-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-4-ил, пиридин-5-ил, пиримидин-5-ил, пиримидин-4-ил или пиазин-2-ил, который является незамещенным или замещен оксо, метокси или 2-метоксиэтокси; или

кольцо В представляет собой пиперидинил, тетрагидропиранил, оксетанил, морфолино, бензодиоксолил или дигидробензофуранил; предпочтительно кольцо В представляет собой пиперидин-4-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил, оксетан-3-ил, морфолино, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил или 2,3-дигидробензофуран-5-ил; или

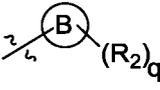
кольцо В представляет собой имидазолил, индолинил, бензофуранил или бензоимидазолил, который является незамещенным или замещен оксо; предпочтительно кольцо В представляет собой 1Н-имидазол-4-ил, 1Н-индол-5-ил, бензофуран-5-ил или 1Н-бензо[d]имидазол-5-ил, каждый из которых является незамещенным или замещен оксо.

## 22. Соединение по любому из пп. 1-5, где фрагмент

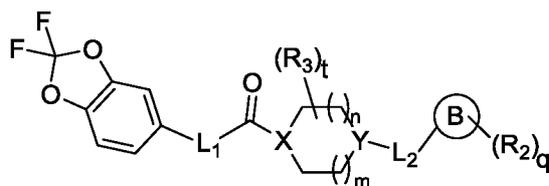


представляет собой 4-

метоксифенил, 4-(дифторметокси)фенил, 4-(азетидин-3-илокси)фенил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил, 4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил, 4-метоксициклогексил, 4-гидроксициклогексил, циклопропил, 6-метоксипиридин-3-ил, 5-метоксипиридин-2-ил, 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил, 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 2-оксопиридин-5-ил, 2-метоксипиримидин-5-ил, 2-метоксипиримидин-4-ил, 5-метоксипиразин-2-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, оксетан-3-ил, морфолино, 1H-имидазол-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 1,3-дигидро-2H-2-оксобензо[d]имидазол-5-ил, 1H-бензо[d]имидазол-5-ил, 2-оксоиндолин-5-ил, 1H-индол-5-ил или бензофуран-5-ил.

23. Соединение по любому из пп. 1-5, где фрагмент  представляет собой 4-метоксициклогексил, оксетан-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил, 2-оксопиридин-5-ил, 2-оксоиндолин-5-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 1H-индол-5-ил, бензофуран-5-ил, 1H-бензо[d]имидазол-5-ил, 2-метоксипиримидин-5-ил, 6-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил или 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил, предпочтительно оксетан-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 2-метоксипиримидин-5-ил или 6-метоксипиридин-3-ил.

24. Соединение по любому из пп. 1-5, которое представляет собой соединение формулы (III)



или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные  $L_1$ ,  $R_3$ ,  $t$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $n$ ,  $m$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $L_2$ , кольцо  $B$ ,  $R_2$  и  $q$  определены, как для формулы (I).

25. Соединение по п. 5, которое выбрано из

3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (1);

(E)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (2);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(6-(4-метоксибензоил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (3);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-она (4);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксибензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она

(5);

(E)-3-(4-бромфенил)-N-(1-(4-метоксибензоил)пиперидин-4-ил)акриламида (6);

(E)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперидин-3-ил)-4-метоксибензамида (7);

(E)-3-(4-бромфенил)-N-(1-(4-метоксибензоил)пиперидин-3-ил)акриламида (8);

(E)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)азетидин-3-ил)-4-метоксибензамида (9);

(E)-N-(3-(3-(4-бромфенил)акриламидо)циклобутил)-4-метоксибензамида (10);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метокси(цис или транс)-циклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (11);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метокси(транс или цис)-циклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (12);

(E)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)-4-метоксибензамида (13);

(E)-N-(2-(3-(4-бромфенил)акриламидо)этил)-4-метоксибензамида (14);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (15);

(5-хлор-1H-индол-2-ил)(4-(4-метоксибензоил)-3-метилпиперазин-1-ил)метанона (16);

(E)-1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)-N-(4-метоксифенил)пиперидин-4-карбоксамида (17);

(E)-N-((1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперидин-3-ил)метил)-4-метоксибензамида (18);

(E)-3-(4-бромфенил)-N-(1-(4-метоксибензоил)пирролидин-3-ил)акриламида (19);

(4-(4-бромбензоил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанона (20);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-(дифторметокси)бензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (21);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (22);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (23);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (24);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (25);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (26);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (27);

(E)-5-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)индолин-2-она (28);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(5-метоксипиколиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (29);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (30);

- (E)-1-(4-(1H-индол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она **(31)**;
- (E)-1-(4-(бензофуран-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она **(32)**;
- (E)-1-(4-(1H-бензо[d]имидазол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она **(33)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-морфолинобензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(34)**;
- (E)-1-(4-(4-(азетидин-3-илокси)бензоил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она **(35)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензоил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(36)**;
- (E)-5-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)пиридин-2(1H)-она **(37)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(5-метоксипиперазин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(38)**;
- (4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанона **(39)**;
- (4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(4-метоксифенил)метанона **(40)**;
- (E)-1-(4-(1H-имидазол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она **(41)**;
- (5-хлор-1H-индол-2-ил)(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона **(42)**;
- (E)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3,4-дифторфенил)проп-2-ен-1-она **(43)**;
- (E)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-она **(44)**;
- (4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона **(45)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метокси-(цис или транс)-циклогексан-1-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(46)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метокси-(транс или цис)-циклогексан-1-карбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(47)**;
- (E)-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(48)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-она **(49)**;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-она **(50)**;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-1,4-diazепан-1-ил)проп-2-ен-1-она **(51)**;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(52)**;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(53)**;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)-4,7-diazаспиро[2.5]октан-7-ил)проп-2-ен-1-она **(54)**;

(E)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(3,5-дифторфенил)проп-2-ен-1-она **(55)**;

(E)-4-(3-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензонитрила **(56)**;

(E)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она **(57)**;

(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона **(58)**;

(4-(1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона **(59)**;

(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(5-фтор-1H-индол-3-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона **(60)**;

(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона **(61)**;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(62)**;

(4-(1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона **(63)**;

(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона **(64)**;

(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)(4-(4-фторбензоил)пиперазин-1-ил)метанона **(65)**;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)бут-2-ен-1-она **(66)**;

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-она **(67)**;

- (E)-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-она **(68)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-(2-метоксиэтокси)никотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(69)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-хлорникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(70)**;
- N-(1-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида **(71)**;
- (E)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамида **(72)**;
- (E)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)-6-метоксиникотинамида **(73)**;
- (E)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)циклопропанкарбоксамида **(74)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-(оксетан-3-иламино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(75)**;
- (E)-1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоксамида **(76)**;
- N-(1-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)пирролидин-3-ил)-6-метоксиникотинамида **(77)**;
- (5-фтор-1H-индол-2-ил)(3-(оксетан-3-иламино)пирролидин-1-ил)метанона **(78)**;
- (E)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(пиримидин-5-ил)проп-2-ен-1-она **(79)**;
- (E)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она **(80)**;
- (E)-3-(4-фторфенил)-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(81)**;
- (E)-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она **(82)**;
- (E)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она **(83)**;
- (5-фтор-1H-индол-2-ил)(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)метанона **(84)**;
- (E)-N-(1-(3-(4-фторфенил)акрилоил)пирролидин-3-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида **(85)**;
- (E)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-(6-(2-метоксиэтокси)никотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(86)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(87)**;
- (E)-3-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(88)**;
- (E)-3-(1H-индол-6-ил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(89)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(6-(6-метоксиникотиноил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она **(90)**;

- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(6-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она **(91)**;
- (E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(92)**;
- (E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(93)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(94)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(95)**;
- (4-(2-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)(6-метоксипиридин-3-ил)метанона **(96)**;
- (4-(2-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)(2-метоксипиримидин-5-ил)метанона **(97)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(98)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-проп-1-ил)проп-2-ен-1-она **(99)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(5-метоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(100)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиримидин-4-ил)-проп-1-ил)проп-2-ен-1-она **(101)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она **(102)**;
- (4-(2-(4-бромфенил)циклопропан-1-карбонил)пиперазин-1-ил)(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метанона **(103)**;
- 3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она **(104)**;
- 3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она **(105)**;
- (5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)метанона **(106)**;
- (6-бром-1H-инден-2-ил)(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)метанона **(107)**;
- (E)-3-(4-бромфенил)-1-(1-(6-метоксиникотиноил)-1,6-диазаспиро[2,5]октан-6-ил)проп-2-ен-1-она **(108)**;
- (E)-N-(1-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)-6-метоксиникотиномаида **(109)**;
- (5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)пиперазин-1-ил)метанона **(110)**;

(E)-5-(4-(3-(4-бромфенил)акрилоил)пиперазин-1-карбонил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (**111**);

(5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)(4-(6-метоксиникотиноил)пиперазин-1-ил)метанола (**112**);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифтор-[1,3]диоксол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**113**);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**114**);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(6-(тетрагидрофуран-3-илокси)никотиноил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**115**);

(E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-(2-этоксипиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**116**);

(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**117**);

(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**118**);

(E)-1-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)проп-2-ен-1-она (**119**);

(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**120**);

(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-морфолинопиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**121**); или

(E)-3-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-карбонил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (**122**).

**26.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-25 или его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

**27.** Способ лечения заболевания, опосредованного GPR183, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту соединения по любому из пп. 1-25 или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

**28.** Способ по п. 27, в котором заболевание, опосредованное GPR183, представляет собой рак, аутоиммунные заболевания, заболевания печени, остеопороз и нейропатическую боль.

**29.** Способ по п. 28, в котором рак представляет собой рак крови, головного мозга, молочной железы, колоректальный рак, рак желудочно-кишечного тракта, печени, легких, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи или матки.

**30.** Способ по п. 29, в котором рак продуцирует молекулы, участвующие в индуцированной вирусом Эпштейна-Барр (EBV) передаче сигнала рецептора 2, сопряженного с G-белком (EBI2).