

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392357** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.12.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/429* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.09

(54) **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИИ SLC6A19 МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

(31) 63/159,271; 63/226,551; 63/234,487;
63/292,815; 63/308,790

(32) 2021.03.10; 2021.07.28; 2021.08.18;
2021.12.22; 2022.02.10

(33) US

(86) PCT/US2022/019513

(87) WO 2022/192370 2022.09.15

(71) Заявитель:
ДЖЕЙНАНА ТЕРАПЬЮТИКС ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Браун Дин Г., Хендерсон Жаклин Л.,
Мунсипинто Джованни, Цвейг
Джошуа Э., Нгуйен Лонг В., Пуллен
Николас, Анталек Митчелл Т.,
Холлибо Райан А. (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В данном документе описаны соединения, композиции и способы, применимые для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, связанного с аномальными уровнями аминокислот, путем модулирования транспорта SLC6A19.

A1

202392357

202392357

A1

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИИ SLC6A19 МЛЕКОПИТАЮЩИХ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительным заявкам на патент США с серийными номерами 63/308,790, поданной 10 февраля 2022 г., 63/292,815, поданной 22 декабря 2021 г., 63/234,487, поданной 18 августа 2021 г., 63/226,551, поданной 28 июля 2021 г. и 63/159,271, поданной 10 марта 2021 г.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фенилкетонурия (ФКУ) представляет собой врожденную ошибку метаболизма, вызванную мутациями в фенилаланингидроксилазе (ФГА), ферменте, отвечающем за метаболизм фенилаланина. ФКУ представляет собой аутосомно-рецессивное расстройство обмена веществ, при котором фенилаланин не метаболизируется должным образом, что приводит к аномально высоким уровням фенилаланина в плазме. Люди, страдающие ФКУ, имеют аномально высокий уровень фенилаланина в крови, который при отсутствии лечения может привести к необратимым неврологическим повреждениям, вызывающим целый спектр осложнений, таких как умственная отсталость, судороги, расстройства нервно-психического развития и поведения. ФКУ трудно поддается лечению, так как уровень фенилаланина в крови напрямую связан с режимом питания. Пациенты должны в течение всей жизни придерживаться строгого режима питания, который влияет на все жизненные аспекты пациентов. В настоящее время стандартом лечения являются кофакторы ферментов и заместительная ферментная терапия, но эти методы лечения эффективны не у всех пациентов и несут в себе потенциальный риск побочных эффектов.

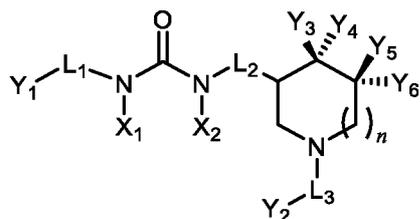
Фермент, ответственный за метаболизм фенилаланина и, таким образом, за поддержание гомеостаза фенилаланина, представляет собой фенилаланингидроксилазу (ФАУ). Мутации с потерей функции (ПФ) в гене ФАГ на хромосоме 12q23.2, как известно, вызывают большинство форм ФКУ. Эти мутации с ПФ, приводящие к фенилкетонурии, могут быть диагностированы как классическая ФКУ (наиболее тяжелая форма) и «легкая ФКУ» или «гиперфе», менее тяжелая форма. Помимо ФАГ, мутации в других ферментах, которые влияют на метаболизм фенилаланина, таких как дигидроптеридинредуктаза (ДГПР), фермент, отвечающий за синтез кофакторов, необходимых для активности ФАГ, также могут приводить к повышению уровней фенилаланина. В дополнение к режиму питания уровни аминокислот в крови, включая уровни фенилаланина, регулируются SLC6A19. SCL6A19 расположен в проксимальных канальцах почек и отвечает за

реабсорбцию аминокислот обратно в кровь.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Один аспект изобретения предлагает соединения, композиции и способы, применимые для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, связанного с аномальными уровнями аминокислот, путем модуляции транспорта SLC6A19.

Соответственно, в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру формулы (I):



где:

n представляет собой 0, 1 или 2;

L₁ отсутствует или выбран из –алкил–, –гидроксиалкил–, –циклоалкил– и –гетероарил–CH₂–;

L₂ отсутствует или является –CH₂–;

L₃ отсутствует или является –C(O)–;

X₁ и X₂ независимо выбраны из –H, алкила, галогеналкила, циклоалкила, алкилциклоалкила и гетероциклила; при условии, что X₁ и X₂ оба не представляют собой –H;

Y₁ выбран из арила и гетероарила;

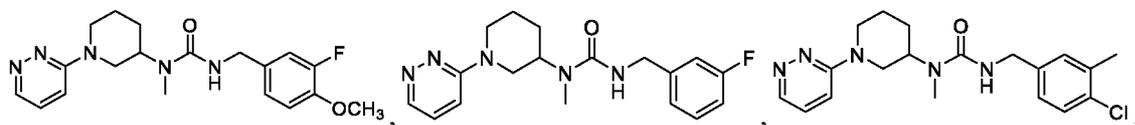
Y₂ выбран из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, –NH(Y₂') и –N(Y₂'')₂;

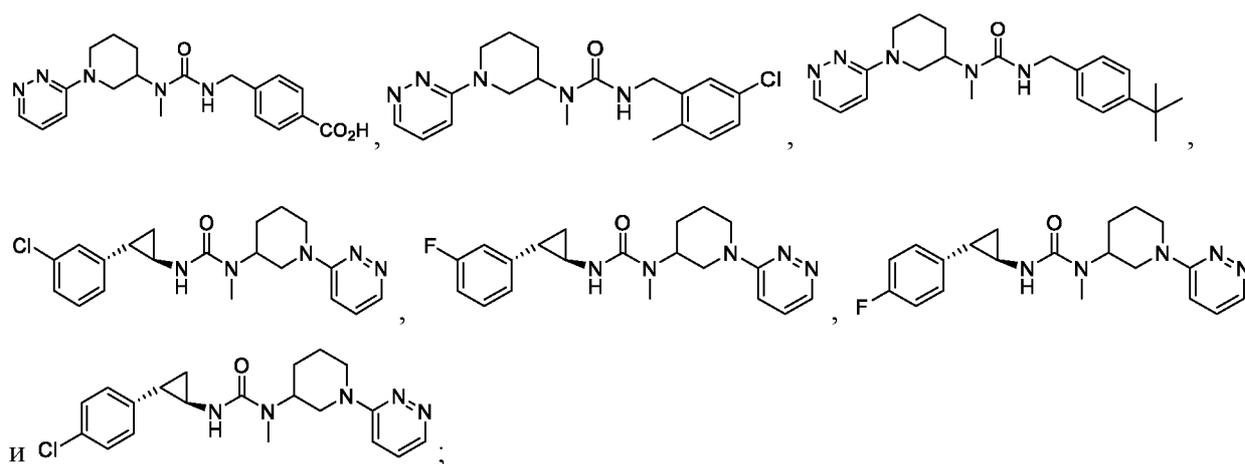
Y₂' выбран из –H, –OH, алкила, алкокси, алкоксиалкила и циклоалкила;

каждый Y₂'' представляет собой алкил, или оба случая, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5 или 6-членный гетероцикл; и

Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ независимо выбраны из –H, –OH, галогенида, алкила, галогеналкила и алкокси; при условии, что Y₃ и Y₄ или Y₅ и Y₆ оба не представляют собой –OH;

при условии, что когда L₃ представляет собой –C(O)–, то Y₂ не представляет собой арил; и соединение не выбрано из:





или его фармацевтически приемлемая соль.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения или предотвращения заболевания или расстройства, связанного с генетическим дефектом фенилаланингидроксилазы у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения или предотвращения фенилкетонурии, гиперфенилаланинемии, тирозинемии, некетолической гиперглицинемии, изовалериановой ацидемии, метилмалоновой ацидемии, пропионовой ацидемии, болезни кленового сиропа, дефицита DNAJC12, расстройств цикла мочевины или гипераммониемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающих введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

Другой аспект изобретения относится к способам модулирования транспорта SLC6A19 у субъекта, нуждающегося в этом, включающих введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается рядовым специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать на практике или при тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки. В случае противоречия, настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются иллюстративными и не носят ограничительного характера.

Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения станут

очевидны из описания и из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **ФИГ. 1** представлена таблица, обобщающая данные по транспорту изолейцина для иллюстративных соединений по настоящему изобретению. $A = IC_{50} < 500 \text{ нМ}$; $B = IC_{50} 500 \text{ нМ} - 1500 \text{ нМ}$; $C = IC_{50} 1500 \text{ нМ} - 5000 \text{ нМ}$; $D = IC_{50} 5000 \text{ нМ} - 10000 \text{ нМ}$; $E = IC_{50} > 10000 \text{ нМ}$.

На **ФИГ. 2** представлена таблица с данными по транспорту изолейцина для дополнительных иллюстративных соединений по настоящему изобретению. $A = IC_{50} < 500 \text{ нМ}$; $B = IC_{50} 500 \text{ нМ} - 1,500 \text{ нМ}$; $C = IC_{50} 1,500 \text{ нМ} - 5,000 \text{ нМ}$; $D = IC_{50} 5,000 \text{ нМ} - 10,000 \text{ нМ}$ и $E = IC_{50} > 10,000 \text{ нМ}$.

На **ФИГ. 3** представлена таблица с данными по транспорту изолейцина для дополнительных иллюстративных соединений по настоящему изобретению. $A = IC_{50} < 500 \text{ нМ}$; $B = IC_{50} 500 \text{ нМ} - 1,500 \text{ нМ}$; $C = IC_{50} 1,500 \text{ нМ} - 5,000 \text{ нМ}$; $D = IC_{50} 5,000 \text{ нМ} - 10,000 \text{ нМ}$ и $E = IC_{50} > 10,000 \text{ нМ}$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Для удобства перед дальнейшим описанием настоящего изобретения в данном документе собраны определенные термины, применяемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения. Эти определения следует читать в свете остальной части изобретения и так, как их понимает специалист в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники.

Для того, чтобы настоящее изобретение было более понятным, некоторые термины и фразы определены ниже и во всем описании.

В контексте данного документа форма единственного числа используется для обозначения одного или более чем одного (т.е. для по меньшей мере одного) грамматического объекта описания. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Фразу «и/или», употребляемую в данном документе в описании и в формуле изобретения, следует понимать как означающую «любой из или оба вместе» для элементов, соединенных таким образом, т.е. элементов, которые в одних случаях присутствуют вместе, а в других - отдельно. Несколько элементов, перечисленных через «и/или», должны толковаться одинаково, т.е. «один или более» из соединенных таким образом

элементов. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно обозначенных фразой «и/или», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В» при использовании в сочетании с неограничивающей формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в одном варианте осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы); и т. п.

Используемый в данном документе в описании и в формуле изобретения «или» следует понимать как имеющий то же значение, что и «и/или», как определено выше. Например, при разделении элементов в списке «или» или «и/или» следует интерпретировать как включающее, т. е., включение по меньшей мере одного, но также и более одного, из количества или списка элементов, и, необязательно, дополнительных элементов, не внесенных в список. Только термины, явно указывающие на обратное, такие как «только один из» или «ровно один из» или, при использовании в формуле изобретения, «состоящий из» будут относиться к включению ровно одного элемента из количества или списка элементов. Как правило, термин «или», в контексте данного документа, должен интерпретироваться только как указывающий на исключительные альтернативы (т. е. «один или другой, но не оба»), когда ему предшествуют условия исключительности, такие как «либо», «один из», «только один из» или «ровно один из». «Состоящий по существу из» при использовании в формуле изобретения имеет свое обычное значение, используемое в области патентного права.

Используемая в данном документе в описании и формуле изобретения фраза «по меньшей мере один» в отношении списка из одного или более элементов должна пониматься как означающая по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов в списке элементов, но не обязательно включая по меньшей мере один из каждого элемента, конкретно перечисленного в списке элементов, и не исключая любые комбинации элементов в списке элементов. Это определение также допускает, что могут необязательно присутствовать другие элементы помимо элементов, специально указанных в списке элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из А и В» (или, эквивалентно, «по меньшей мере один из А или В» или, что эквивалентно, «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться в одном варианте осуществления по меньшей мере

мере к одному, необязательно включающему более одного, А, при отсутствии В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, В, при отсутствии А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, А, и по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, В (и необязательно включающему другие элементы); и т. п.

Также следует понимать, что, если явно не указано иное, в любых заявленных в данном документе способах, которые включают более одной стадии или действия, порядок стадий или действий способа не обязательно ограничивается порядком, в котором стадии или действия способа указаны.

В формуле изобретения, а также в описании выше, все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «вмещающий», «вовлекающий», «удерживающий», «состоящий из» и т. п. следует понимать как неограниченные, т. е., что означает без ограничения включение. Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из» должны быть закрытыми или полужакрытыми переходными фразами, соответственно, как указано в Руководстве Патентного ведомства США по процедурам патентной экспертизы, раздел 2111.03.

Определенные соединения, содержащиеся в композициях по настоящему изобретению, могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, полимеры по настоящему изобретению, могут быть оптически активными. Настоящее изобретение охватывает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, попадающие в объем настоящего изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметричные атомы углерода. Подразумевается, что все такие изомеры, а также их смеси включены в настоящее изобретение.

«Геометрический изомер» означает изомеры, которые различаются ориентацией атомов-заместителей по отношению к двойной углерод-углеродной связи, циклоалкильному кольцу или мостиковой бициклической системе. Атомы (кроме Н) на каждой стороне двойной углерод-углеродной связи могут быть в *E* (заместители находятся на противоположных сторонах двойной углерод-углеродной связи) или *Z* (заместители ориентированы с одной стороны) конфигурации. «*R*», «*S*», «*S*^{*}», «*R*^{*}», «*E*», «*Z*», «цис» и «транс» обозначают конфигурации относительно ядра молекулы. Определенные из описанных соединений могут существовать в «атропоизомерных» формах или как

«атропоизомеры». Атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, являющиеся следствием затрудненного вращения вокруг одинарных связей, где стерический деформационный барьер для вращения достаточно высок, чтобы сделать возможным выделение конформеров. Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в виде индивидуальных изомеров либо путем изомер-специфического синтеза, либо выделены из смеси изомеров. Обычные методы разделения включают образование соли свободного основания каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активной кислоты (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободного основания), образование соли кислотной формы каждого изомера изомерной пары с использованием оптически активного амина (с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободной кислоты), образование сложного эфира или амида каждого из изомеров изомерной пары с использованием оптически чистой кислоты, амина или спирта (с последующим хроматографическим разделением и удалением хирального вспомогательного компонента) или разделение изомерной смеси исходного материала или конечного продукта с использованием разнообразных хорошо известных хроматографических методов.

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения по настоящему изобретению, его можно получать асимметричным синтезом или дериватизацией с помощью хирального вспомогательного вещества, когда получаемую диастереомерную смесь разделяют, а вспомогательную группу отщепляют, чтобы получить чистые желаемые энантиомеры. В альтернативном варианте, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, диастереомерные соли образуются с подходящими оптически-активными кислотой или основанием, с последующим разделением диастереомеров, образованных таким образом, с помощью фракционной кристаллизации или методов хроматографии, хорошо известных в данной области техники, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Процент чистоты по мольной доле представляет собой соотношение молей энантиомера (или диастереомера) или количества молей энантиомера (или диастереомера) плюс молей его оптического изомера. Когда стереохимия описанного соединения названа или изображена структурой, названный или изображенный стереоизомер имеет чистоту по меньшей мере около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 99% или около 99,9% по мольной доле относительно других стереоизомеров. Когда один энантиомер назван или изображен структурой, изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90%, на

около 99% или на около 99,9% по мольной доле. Когда один диастереомер назван или изображен структурой, изображенный или названный диастереомер является оптически чистым по меньшей мере на около 60%, на около 70%, на около 80%, на около 90%, на около 99% или на около 99,9% по мольной доле.

Когда описываемое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии, и соединение имеет по меньшей мере один хиральный центр, следует понимать, что название или структура охватывает либо энантиомер соединения, не содержащего соответствующего оптического изомера, либо рацемическую смесь соединения или смесей, обогащенную одним энантиомером относительно его соответствующего оптического изомера. Когда раскрытое соединение названо или изображено структурой без указания стереохимии и имеет два или более хиральных центра, следует понимать, что название или структура охватывает диастереомер, свободный от других диастереомеров, ряд диастереомеров, свободных от других диастереомерных пар, смеси диастереомеров, смеси диастереомерных пар, смеси диастереомеров, в которых один диастереомер обогащен по отношению к другому диастереомеру (ам), или смеси диастереомеров, в которых один или более диастереомеров обогащены по отношению к другим диастереомерам. Настоящее изобретение охватывает все эти формы.

Структуры, изображенные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких атомов, обогащенных изотопами. Например, соединения полученные путем замены водорода на дейтерий или тритий или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения.

Термин «пролекарство», применяемый в контексте данного документа, включает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные средства. Общепринятый способ получения пролекарства заключается во включении выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, высвобождая необходимую молекулу. В других вариантах осуществления пролекарство преобразуется в результате ферментативной активности в организме животного-хозяина.

Фраза «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» или «фармацевтически приемлемый носитель», употребляемая в контексте данного документа, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду-носитель, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого химического вещества от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле

совместимости с другими ингредиентами состава, не причинять вреда пациенту и быть практически непирогенным. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению являются непирогенными, т. е. не вызывают значительного повышения температуры при введении пациенту.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим кислотно-аддитивным солям соединений. Эти соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединения(-ий), или путем отдельной реакции очищенного(-ых) соединения(-ий) в форме свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образованной таким образом соли. Типичные соли включают гидробромидные, гидрохлоридные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, fumarатные, сукцинатные, тартратные, нафталатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфатные соли и т. п. (См., например, Berge et al. (1977) «Pharmaceutical Salts», *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.)

В других случаях соединения, применимые в способах по настоящему изобретению, могут содержать одну или более кислотных функциональных групп и, таким образом, быть способными к образованию фармацевтически приемлемых солей с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин «фармацевтически приемлемые соли» в таких случаях относится к относительно нетоксичным неорганическим и органическим основно-аддитивным солям соединений. Такие соли аналогичным образом можно приготовить *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединения(-ий) или путем отдельного

взаимодействия очищенного(-ых) соединения(-ий) в форме свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т. п. Типичные органические амины, пригодные для образования основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п. (см., например, Berge et al., *выше*).

Термин «фармацевтически приемлемые сокристаллы» относится к твердым коформерам, которые не образуют формальных ионных взаимодействий с малыми молекулами.

Термин «терапевтически эффективное количество» (или «эффективное количество») соединения в отношении применения в лечении, относится к количеству соединения в препарате, которое при введении как части желаемой схемы дозирования (млекопитающему, предпочтительно человеку) облегчает симптомы, улучшает состояние или замедляет развитие болезненных состояний в соответствии с клинически приемлемыми стандартами для подлежащего лечению расстройства или состояния или с косметической целью, например, при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому медицинскому лечению.

Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение признан в данной области техники и включает введение хозяину одной или более рассматриваемых композиций. Если ее вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), тогда лечение является профилактическим, (т. е. оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), тогда как если оно вводится после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т. е. оно предназначено для уменьшения, улучшения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Термин «пациент» или «субъект» относится к млекопитающему, нуждающемуся в конкретном лечении. В определенных вариантах осуществления пациент является приматом, собакой, кошкой или лошастью. В определенных вариантах осуществления пациент является человеком.

Алифатическая цепь включает классы алкила, алкенила и алкинила, определенные ниже. Прямая алифатическая цепь ограничена фрагментами неразветвленной углеродной цепи. Применяемый в контексте данного документа термин «алифатическая группа»

относится к алифатической углеводородной группе с прямой, разветвленной цепью или циклической алифатической группой и включает насыщенные и ненасыщенные алифатические группы, такие как алкильная группа, алкенильная группа или алкинильная группа.

«Алкил» относится к полностью насыщенному циклическому или ациклическому, разветвленному или неразветвленному фрагменту углеродной цепи, имеющему указанное число атомов углерода или до 30 атомов углерода, если не указано иное. Например, алкил с 1–8 атомами углерода относится к фрагментам, таким как метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил и октил, и к тем фрагментам, которые представляют позиционные изомеры этих фрагментов. Алкил с 10–30 атомами углерода включает децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил, пентадецил, гексадецил, гептадецил, октадецил, нонадецил, эйкозил, гнейкозил, докозил, трикозил и тетракозил. В определенных вариантах осуществления алкил с неразветвленной или разветвленной цепью имеет 30 или менее атомов углерода в остове (например, C₁-C₃₀ для неразветвленных цепей, C₃-C₃₀ для разветвленных цепей), и более предпочтительно 20 или менее. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

Применяемый в контексте данного документа термин «гетероалкил» относится к алкильному фрагменту, как определено выше, который содержит один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния вместо атомов углерода.

Применяемый в контексте данного документа термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено выше, замещенной по меньшей мере одним галогеном.

Применяемый в контексте данного документа термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, как определено выше, замещенной по меньшей мере одним гидроксильной группой.

Применяемый в контексте данного документа «алкилен» относится к алкильной группе, имеющей определенное количество атомов углерода, например, от 2 до 12 атомов углерода, которая содержит две точки присоединения к остальной части соединения на ее самой длинной углеродной цепи. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают метиленовую $-(\text{CH}_2)-$, этиленовую $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)-$, н-пропиленовую $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)-$ и изопропиленовую $-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3))-$ группы и т. п. Алкиленовые группы могут быть циклическими или ациклическими, с разветвленным или неразветвленным фрагментом углеродной цепи и могут быть необязательно замещены одним или более заместителями.

«Циклоалкил» означает моно-, или бициклические, или мостиковые, или спироциклические, или полициклические насыщенные карбоциклические кольца, каждое содержащее от 3 до 12 атомов углерода. Предпочтительные циклоалкилы имеют от 3 до 10

атомов углерода в своей кольцевой структуре и более предпочтительно от 3 до 6 углеродов в кольцевой структуре. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

Применяемый в контексте данного документа термин «галогенциклоалкил» относится к алкильной группе, как определено выше, замещенной по меньшей мере одним галогеном.

«Циклогетероалкил» относится к циклоалкильному фрагменту, как определено выше, который содержит один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния вместо атомов углерода. Предпочтительные циклогетероалкилы имеют от 4 до 8 атомов и гетероатомов углерода в своей кольцевой структуре и более предпочтительно имеют от 4 до 6 углеродов и гетероатомов в кольцевой структуре. Циклогетероалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

Если число атомов углерода не уточнено, применяемый в контексте данного документа термин «низший алкил» означает алкильную группу, как определено выше, но имеющую от одного до десяти атомов углерода, более предпочтительно, от одного до шести атомов углерода в структуре основной цепи, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Аналогично, «низший алкенил» или «низший алкинил» имеют сходные длины цепей. По тексту заявки предпочтительными алкильными группами являются низшие алкилы. В определенных вариантах осуществления заместитель, обозначенный в данном документе как алкил, представляет собой низший алкил.

«Алкенил» относится к любому циклическому или ациклическому, разветвленному или неразветвленному ненасыщенному фрагменту углеродной цепи, имеющему указанное количество атомов углерода или до 26 атомов углерода, если не указано ограничение на количество атомов углерода; и имеющему одну или более двойных связей во фрагменте. Примером алкенила, содержащим от 6 до 26 атомов углерода, является гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил, ундеценил, доденил, тридеценил, тетрадеценил, пентадеценил, гексадеценил, гептадеценил, октадеценил, нонадеценил, эйкозенил, генэйкозенил, докозенил, трикозенил и тетракозенил, в их различных изомерных формах, где ненасыщенная(-ые) связь(-и) может(-гут) быть расположена(ы) в любом участке фрагмента и может(-гут) иметь конфигурацию (Z) или (E) относительно двойной(-ых) связи(-ей).

«Алкинил» относится к углеводородным фрагментам, входящих в объем алкенила, но имеющих одну или более тройных связей во фрагменте.

Термин «арил», применяемый в контексте данного документа, включает 3-12-членные замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в

которых каждый атом кольца представляет собой углерод (т. е. карбоциклический арил) или где один или более атомов представляют собой гетероатомы (т. е. гетероарил). Предпочтительно арильные группы включают 5-12-членные кольца, более предпочтительно 6-10-членные кольца. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Карбоциклические арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т. п. Гетероарильные группы включают замещенные или незамещенные ароматические 3-12-членные кольцевые структуры, более предпочтительно 5-12-членные кольца, более предпочтительно 5-10-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают от одного до четырех гетероатомов. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п. Арил и гетероарил могут быть моноциклическими, бициклическими или полициклическими.

Термин «галоген», «галогенид» или «галоген», применяемый в контексте данного документа, означает галоген и включает, например, без ограничения фтор, хлор, бром, йод и т. п. как в радиоактивной, так и в нерадиоактивной формах. В предпочтительном варианте осуществления галоген выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и брома.

Термины «гетероциклический» или «гетероциклическая группа» относятся к 3-12-членным кольцевым структурам, более предпочтительно к 5-12-членным кольцам, более предпочтительно к 5-10-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают от одного до четырех гетероатомов. Гетероциклы могут быть моноциклическими, бициклическими, спироциклическими или полициклическими. Гетероциклические группы включают, например, тиофен, тиантрен, фуран, пиран, изобензофуран, хромен, ксантен, феноксатиин, пиррол, имидазол, пиразол, изотиазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, пиримидин, фенантролин, феназин, фенарсазин, фенотиазин, фуразан, феноксазин, пирролидин, оксолан, тиолан, оксазол, пиперидин, пиперазин, морфолин, лактоны, лактамы, такие как азетидиноны и пирролидиноны, сультамы, сультоны и т. п. Гетероциклическое кольцо может быть замещено в одном или более положениях такими заместителями, как описано выше, например, галогеном, алкилом, аралкилом, алкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гидроксиллом, амином, нитро,

сульфгидрилом, имином, амидом, фосфатом, фосфонатом, фосфинатом, карбонилем, карбоксилем, силилом, сульфамойлом, сульфонилом, эфиром, алкилтиом, сульфонилом, кетоном, альдегидом, сложным эфиром, гетероциклом, ароматическим или гетероароматическим мотивом, $-CF_3$, $-CN$ и т. п.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Следует понимать, что выражения «замещение» или «замещенный» включают неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление и т. п. Предусматривается, что в контексте данного документа термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. В предпочтительных вариантах осуществления заместители на замещенных алкилах выбраны из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, галогена, карбонила, циано или гидроксила. В более предпочтительных вариантах осуществления заместители на замещенных алкилах выбраны из фтора, карбонила, циано или гидроксила. Специалистам в данной области техники понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены, если это целесообразно. Если специально не указано «незамещенный», ссылки на химические фрагменты в настоящем описании включают замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Используемое в данном документе определение каждого выражения, например, алкила, m , n и т. д., возникающее в любой структуре более одного раза, является

независимым от его определения той же структуры в другом месте документа.

Используемый в данном документе термин «малые молекулы» относится к небольшим органическим или неорганическим молекулам с молекулярной массой ниже около 3000 дальтон. Как правило, малые молекулы, пригодные для использования в изобретении, имеют молекулярную массу менее 3000 дальтон (Да). Малые молекулы могут иметь, например, по меньшей мере от около 100 Да до около 3000 Да (например, от около 100 до около 3000 Да, от около 100 до около 2500 Да, от около 100 до около 2000 Да, от около 100 до около 1750 Да, от около 100 до около 1500 Да, от около 100 до около 1250 Да, от около 100 до около 1000 Да, от около 100 до около 750 Да, от около 100 до около 500 Да, от около 200 до около 1500, от около 500 до около 1000, от около 300 до около 1000 Да или от около 100 до около 250 Да).

В некоторых вариантах осуществления «малая молекула» относится к органическому, неорганическому или металлоорганическому соединению, обычно имеющему молекулярную массу менее около 1000. В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой органическое соединение размером порядка 1 нм. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярные лекарственные средства по изобретению включают олигопептиды и другие биомолекулы, имеющие молекулярную массу менее около 1000.

«Эффективное количество» — это количество, достаточное для достижения положительных или желаемых результатов. Например, терапевтическое количество представляет собой такое количество, которое обеспечивает желаемый терапевтический эффект. Это количество может быть таким же или отличаться от профилактически эффективного количества, которое является количеством, необходимым для предотвращения появления заболевания или симптомов заболевания. Эффективное количество можно вводить за одно или более введений, применений или дозировок. Терапевтически эффективное количество композиции зависит от выбранной композиции. Композиции можно вводить от одного или более раз в день до одного или более раз в неделю; в том числе один раз за два дня. Квалифицированный специалист поймет, что определенные факторы могут влиять на дозировку и временные интервалы, необходимые для эффективного лечения субъекта, включая, но не ограничиваясь, тяжесть заболевания или расстройства, предыдущее лечение, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие присутствующие болезни. Более того, лечение субъекта терапевтически эффективным количеством описанных в данном документе композиций может включать одно лечение или серию курсов лечения.

Термины «снижение», «уменьшение», «уменьшенный», «восстановление»,

«сниженный» и «ингибировать» используют в данном документе, как правило, для обозначения снижения на статистически значимую величину сравнению с эталоном. Однако, во избежание сомнений, «понизить», «понижение» или «снизить» или «ингибировать» обычно означает снижение по меньшей мере на 10% по сравнению с контрольным уровнем и может включать, например, снижение по меньшей мере на около 20 %, по меньшей мере на около 25 %, по меньшей мере на около 30 %, по меньшей мере на около 35 %, по меньшей мере на около 40 %, по меньшей мере на около 45 %, по меньшей мере на около 50 %, по меньшей мере на около 55 %, по меньшей мере на около 60 %, по меньшей мере на около 65 %, по меньшей мере на около 70 %, по меньшей мере на около 75 %, по меньшей мере на около 80 %, по меньшей мере на около 85 %, по меньшей мере на около 90 %, по меньшей мере на около 95 %, по меньшей мере на около 98 %, по меньшей мере на около 99 % или более включая, например, полное отсутствие данного объекта или параметра по сравнению с эталонным уровнем или любое снижение на 10–99 % по сравнению с отсутствием данного лечения.

Термины «увеличенный», «увеличивать» или «усиливать» или «активировать» используют в данном документе в общем случае для обозначения увеличения на статически значимую величину; во избежание каких-либо сомнений, термины «увеличенный», «увеличивать», «усиливать» или «активировать» означают увеличение по меньшей мере на 10 % по сравнению с эталонным уровнем, например, увеличение по меньшей мере на около 20 %, или по меньшей мере на около 30 %, или по меньшей мере на около 40 %, или по меньшей мере на около 50 %, или по меньшей мере на около 60 %, или по меньшей мере на около 70 %, или по меньшей мере на около 80 %, или по меньшей мере на около 90 %, или до и включая увеличение на 100 %, или любое увеличение на 10–100 % по сравнению с эталонным уровнем, или по меньшей мере в около 2 раза, или по меньшей мере в около 3 раза, или по меньшей мере в около 4 раза, или по меньшей мере в около 5 раз, или по меньшей мере в около 10 раз, или любое увеличение в 2–10 раз или более по сравнению с эталонным уровнем.

Употребляемый в контексте данного документа термин «модулировать» включает повышающую и понижающую регуляцию, например, усиление или ингибирование ответа.

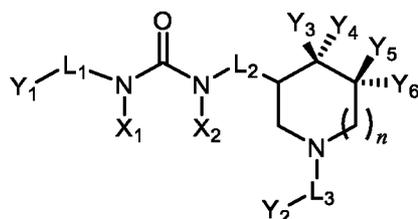
«Радиофармацевтическое средство», как определено в данном документе, относится к фармацевтическому средству, которое содержит по меньшей мере один испускающий излучение радиоизотоп. Радиофармацевтические средства обычно используются в ядерной медицине для диагностики и/или терапии различных заболеваний. Радиактивно меченное фармацевтическое средство, например, радиоактивно меченное антитело, содержит радиоизотоп (RI), который служит источником излучения. Как предусмотрено в настоящем

документе, термин «радиоизотоп» включает металлические и неметаллические радиоизотопы. Радиоизотоп выбран на основе медицинского применения радиоактивно меченных фармацевтических средств. Когда радиоизотоп представляет собой металлический радиоизотоп, то, как правило, используется хелатор для связывания металлического радиоизотопа с остальной частью молекулы. Когда радиоизотоп представляет собой неметаллический радиоизотоп, то он, как правило, связан непосредственно или через линкер с остальной частью молекулы.

В целях этого изобретения химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, на внутренней стороне обложки.

Соединения по настоящему изобретению

Один аспект данного изобретения относится к соединению формулы (I):



где:

n представляет собой 0, 1 или 2;

L_1 отсутствует или выбран из –алкил–, –гидроксиалкил–, –циклоалкил– и –гетероарил– CH_2 –;

L_2 отсутствует или является $-CH_2-$;

L_3 отсутствует или является $-C(O)-$;

X_1 и X_2 независимо выбраны из –H, алкила, галогеналкила, циклоалкила, алкилциклоалкила и гетероциклила; при условии, что X_1 и X_2 оба не представляют собой –H;

Y_1 выбран из арила и гетероарила;

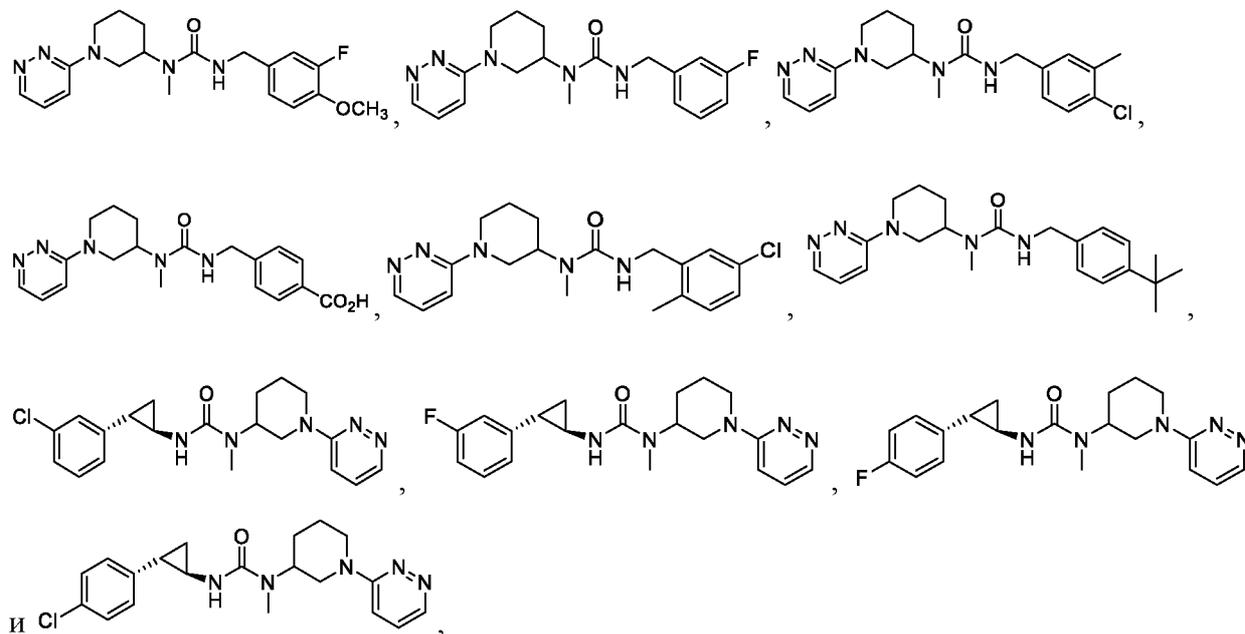
Y_2 выбран из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-NH(Y_2')$ и $-N(Y_2'')_2$;

Y_2' выбран из –H, –OH, алкила, алкокси, алкоксиалкила, гидроксиалкила и циклоалкила;

каждый Y_2'' представляет собой алкил, или оба случая, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5 или 6-членный гетероцикл; и

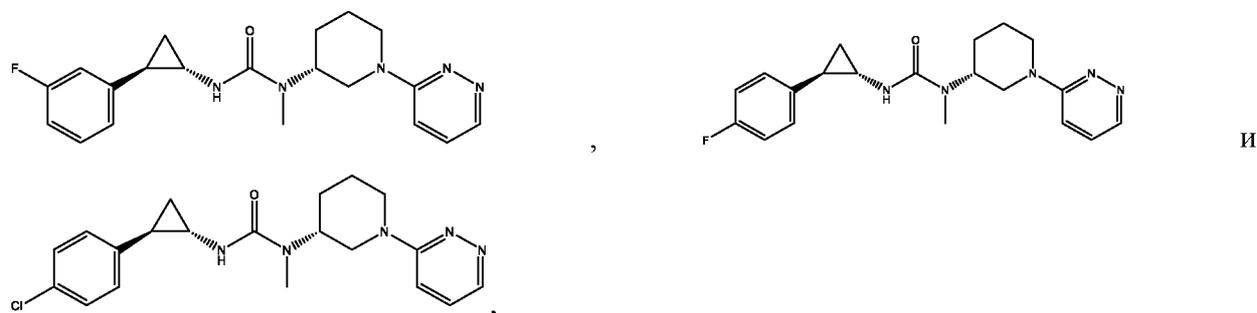
Y_3 , Y_4 , Y_5 и Y_6 независимо выбраны из –H, –OH, галогенида, алкила, галогеналкила

и алкокси; при условии, что Y₃ и Y₄ или Y₅ и Y₆ оба не представляют собой –ОН;
 при условии, что когда L₃ представляет собой –C(O)–, то Y₂ не представляет собой
 арил; и соединение не выбрано из:



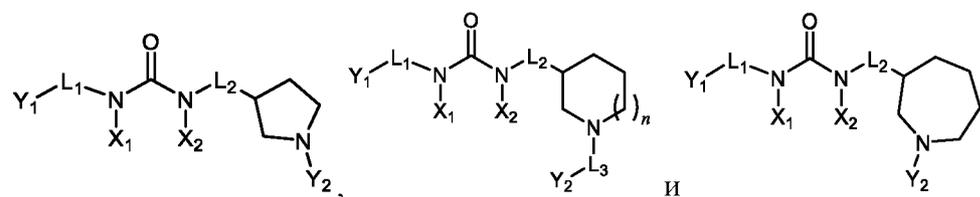
или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления соединение тоже не выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В определенных вариантах осуществления соединение имеет структуру, выбранную
 из:



В определенных вариантах осуществления Y₂' выбран из –Н, –ОН, алкила, алкокси,
 алкоксиалкила и циклоалкила.

В определенных вариантах осуществления один из X₁ и X₂ представляет собой –Н;
 а другой из X₁ и X₂ выбран из С₁–С₄ алкила, галогеналкила, циклоалкила, алкилциклоалкила

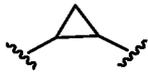
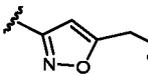
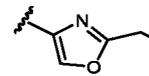
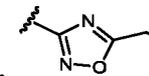
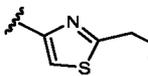
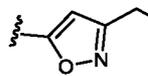
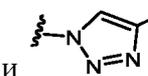
и гетероцикла.

В определенных вариантах осуществления один из X_1 и X_2 представляет собой $-H$, и другой из X_1 и X_2 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ,  и .

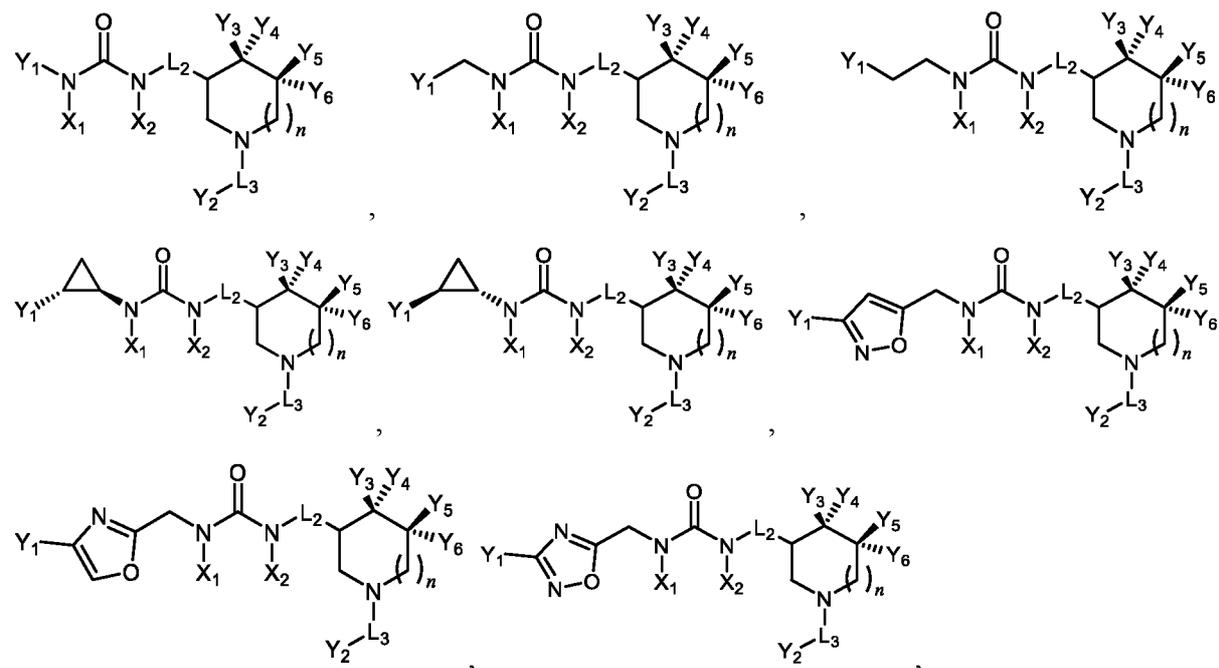
В определенных вариантах осуществления X_1 представляет собой $-H$ и X_2 представляет собой $-CH_3$; X_2 представляет собой $-H$ и X_1 представляет собой $-CH_3$; X_1 представляет собой $-H$ и X_2 представляет собой ; или X_2 представляет собой $-H$ и X_1 представляет собой .

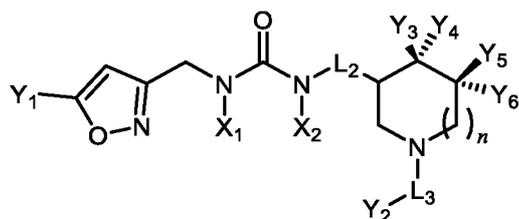
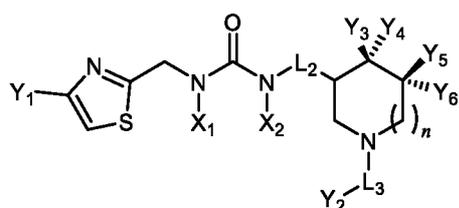
В определенных вариантах осуществления L_1 отсутствует. В определенных вариантах осуществления L_1 выбран из $-алкила-$, $-гидроксиалкила-$, $-циклоалкила-$ и $-гетероарила-CH_2-$.

В определенных вариантах осуществления L_1 выбран из $-CH_2-$, $-C(H)(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$ и $-C(H)(OH)CH_2-$. В других вариантах осуществления L_1 представляет собой

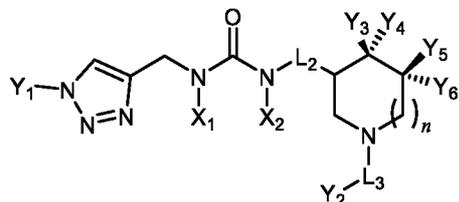
. В других вариантах осуществления L_1 выбран из  и . В других вариантах осуществления L_1 выбран из , , , ,  и .

В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из:



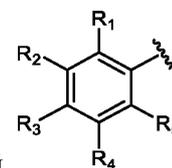


И



В определенных вариантах осуществления Y_1 представляет собой незамещенный арил, например, незамещенный фенил и незамещенный нафтил.

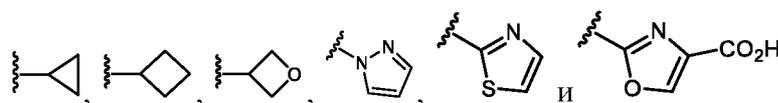
В определенных вариантах осуществления Y_1 представляет собой незамещенный арил.



В определенных вариантах осуществления Y_1 представляет собой

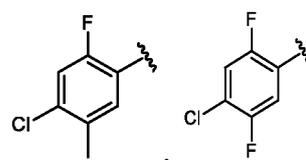
R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; при условии, что один из R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 не представляет собой $-H$.

В определенных вариантах осуществления R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо выбраны из $-H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -CHF_2, -CF_2CH_3, -OCH_3, -OCF_3, -OCHF_2,$



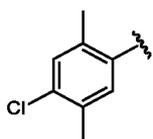
В определенных вариантах осуществления R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо выбраны из $-H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -OCF_3$ и .

В определенных вариантах осуществления два из R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 не представляют собой $-H$. В других вариантах осуществления три из R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 не представляют собой $-H$.

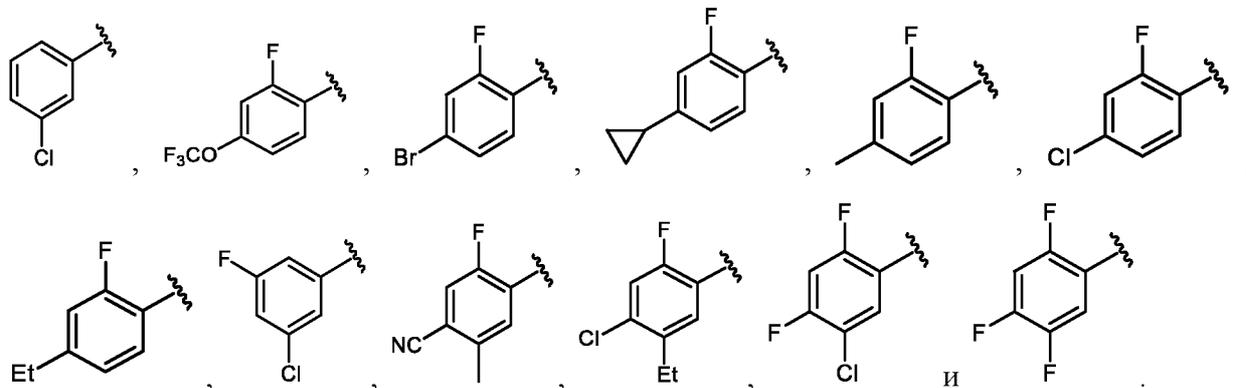
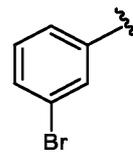


В определенных вариантах осуществления Y_1 выбран из

И

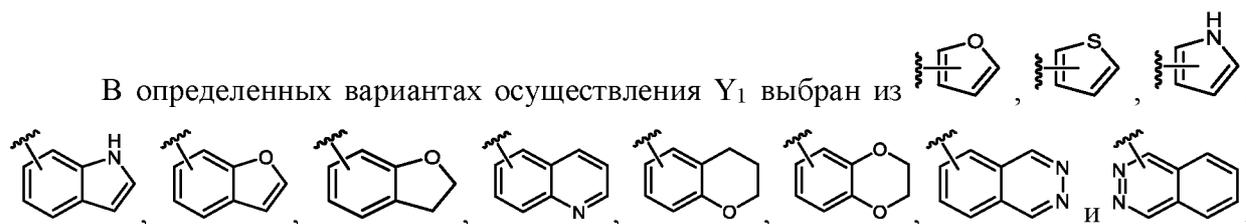


В определенных вариантах осуществления Y_1 выбран из



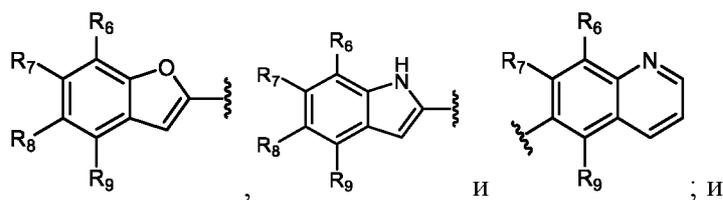
В определенных вариантах осуществления Y_1 представляет собой незамещенный гетероарил.

В определенных вариантах осуществления Y_1 выбран из



В определенных вариантах осуществления Y_1 представляет собой незамещенный гетероарил.

В определенных вариантах осуществления Y_1 выбран из



в каждом случае R_6 , R_7 , R_8 и R_9 независимо выбраны $-H$, галогена, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, арила и гетероарила; при условии, что по меньшей мере один из R_6 , R_7 , R_8 и R_9 не представляет собой $-H$.

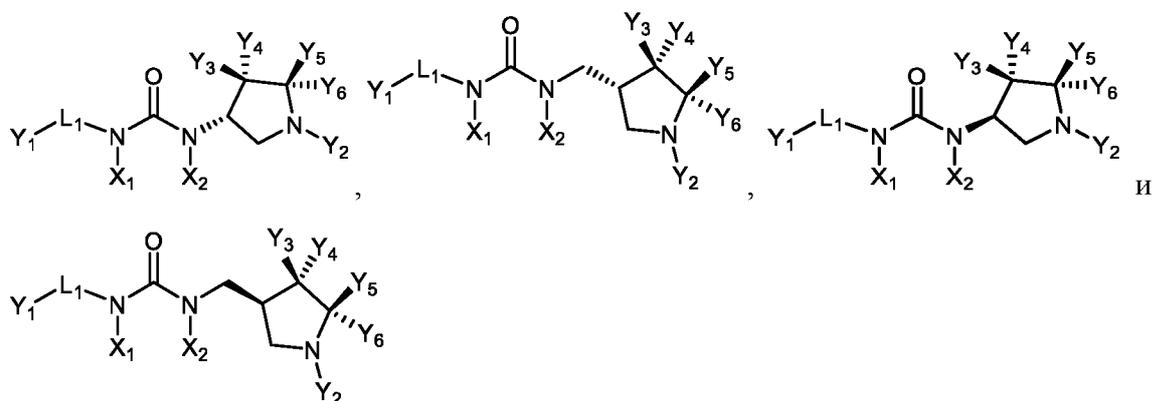
В определенных вариантах осуществления L_2 отсутствует. В определенных вариантах осуществления L_2 представляет собой $-CH_2-$.

В определенных вариантах осуществления L_3 отсутствует. В других вариантах осуществления L_3 представляет собой $-C(O)-$.

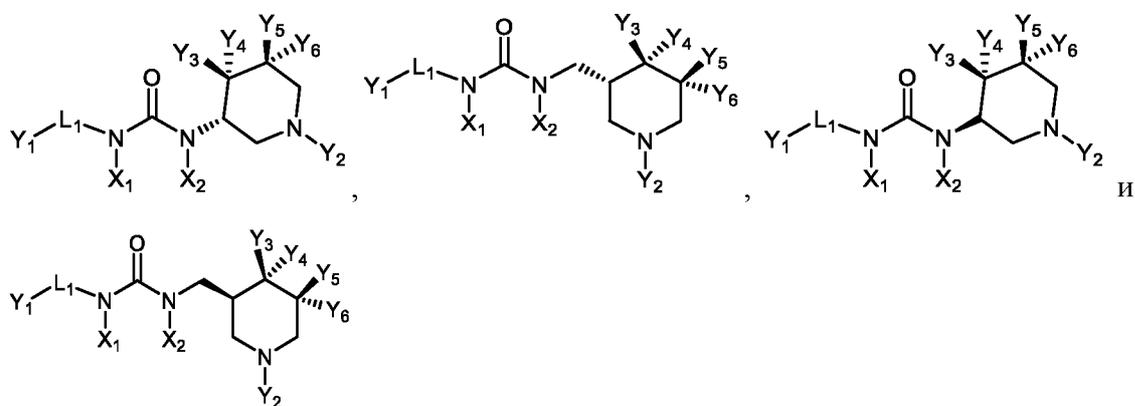
В определенных вариантах осуществления n представляет собой 0. В других

вариантах осуществления *n* представляет собой 1. В других вариантах осуществления *n* представляет собой 2.

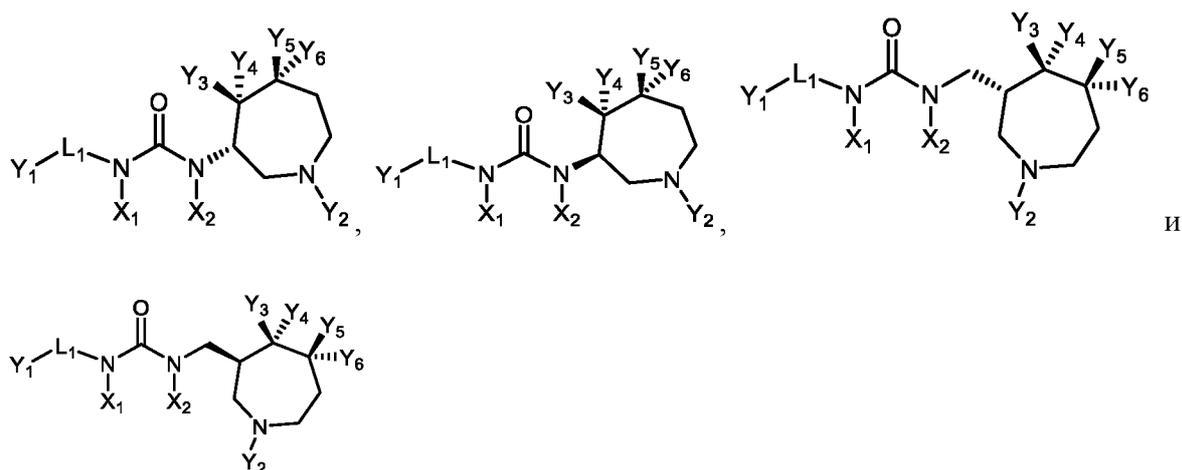
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из:



В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из:

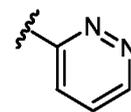
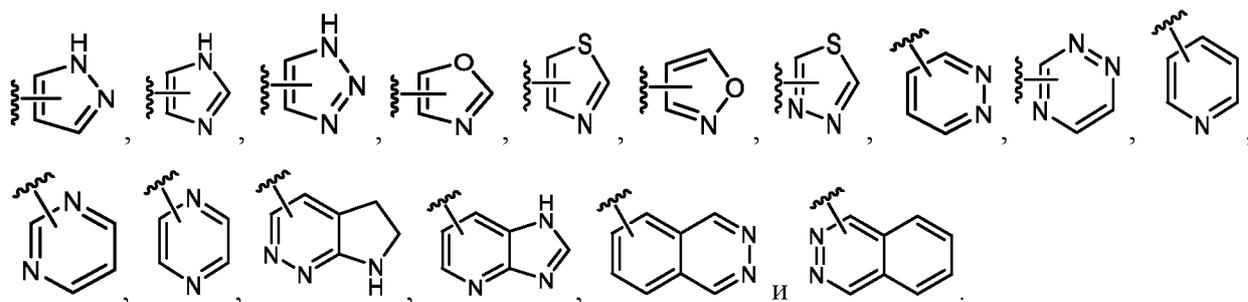


В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из:



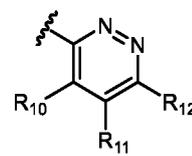
В определенных вариантах осуществления Y₂ представляет собой незамещенный гетероарил.

В определенных вариантах осуществления Y₂ выбран из



В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой

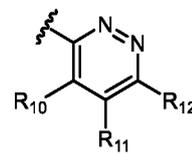
В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой замещенный гетероарил.



В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой

R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкила, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$, $-CO_2R_{15}$ и $-C(O)NHSO_2R_{15}$; при условии, что по меньшей мере один из R_{10} , R_{11} и R_{12} не представляет собой $-H$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.



В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой

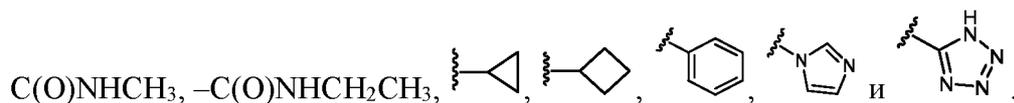
R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкила, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$, $-CO_2R_{15}$ и $-C(O)NHSO_2R_{15}$; при условии, что по меньшей мере один из R_{10} , R_{11} и R_{12} не представляет собой $-H$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

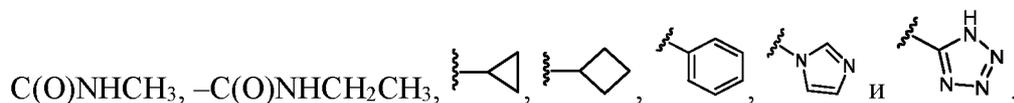
В определенных вариантах осуществления R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHAc$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHSO_2CH_3$, $-C(O)NHSO_2CH_2CH_3$, $-CO_2H$, фенила, циклопропила, циклобутила, имидазолила и тетразолила.

В определенных вариантах осуществления каждый R_{10} и R_{12} представляет собой $-H$;

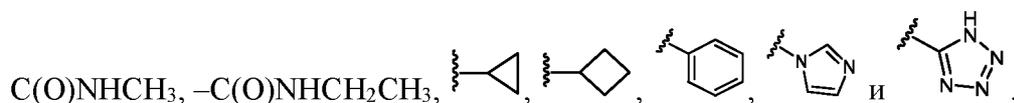
и R₁₁ выбран из -CN, -CF₃, -CH₃, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHAc, -CO₂H, -C(O)NH₂, -



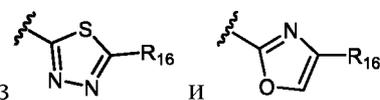
В определенных вариантах осуществления каждый R₁₁ и R₁₂ представляет собой -H; и R₁₀ выбран из -CN, -CF₃, -CH₃, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHAc, -CO₂H, -C(O)NH₂, -



В определенных вариантах осуществления каждый R₁₀ и R₁₁ представляет собой -H; и R₁₂ выбран из -CN, -CF₃, -CH₃, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHAc, -CO₂H, -C(O)NH₂, -



В определенных вариантах осуществления Y₂ выбран из



;

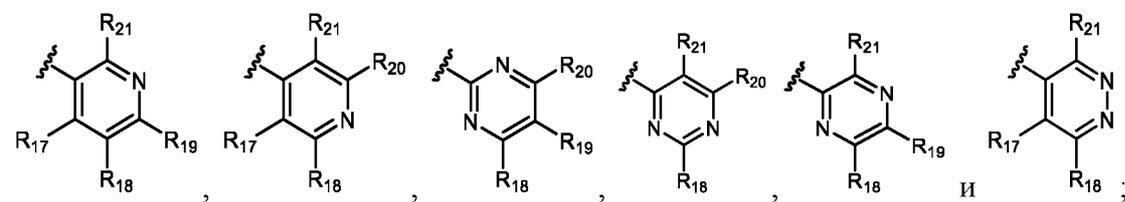
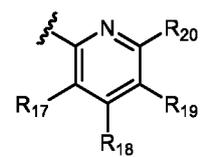
R₁₆ в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, -NH₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OAc, -NHAc, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкила, арила, гетероарила, -C(O)NR₁₃R₁₄, -CO₂R₁₅; и

в каждом случае R₁₃, R₁₄ и R₁₅ независимо выбраны из -H, алкила, арила и гетероарила.

В определенных вариантах осуществления R₁₆ выбран из -CN, -CH₃, -CF₃, -

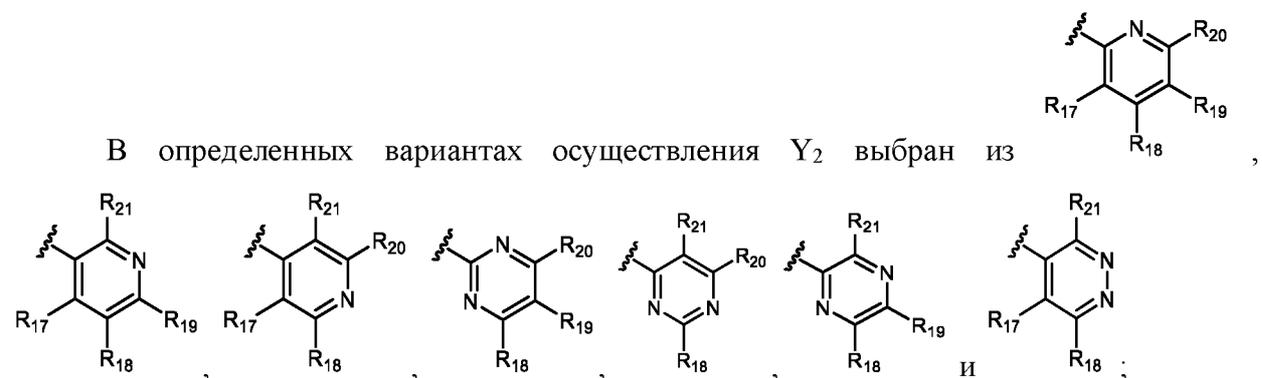


В определенных вариантах осуществления Y₂ выбран из



в каждом случае R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ и R₂₁ независимо выбраны из -H, галогена, -CN, -NH₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OAc, -NHAc, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкила, арила, гетероарила, -C(O)NR₁₃R₁₄ и -CO₂R₁₅; при условии, что по меньшей мере один из R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ и R₂₁ не представляет собой -H; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.



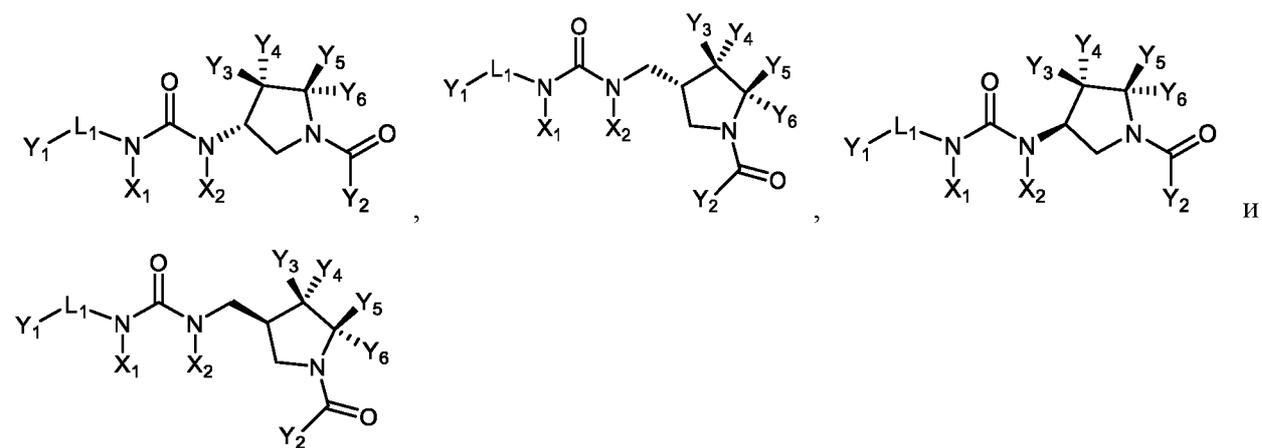
в каждом случае R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкила, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; при условии, что по меньшей мере один из R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} не представляет собой $-H$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

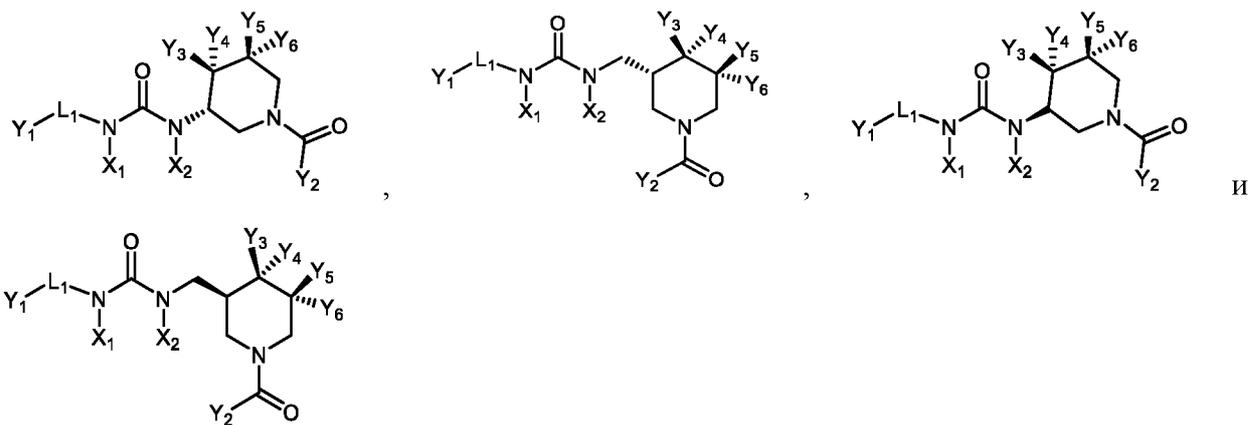
В определенных вариантах осуществления R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} независимо выбраны из $-H$, $-CN$, $-CH_3$ и $-OCH_3$.



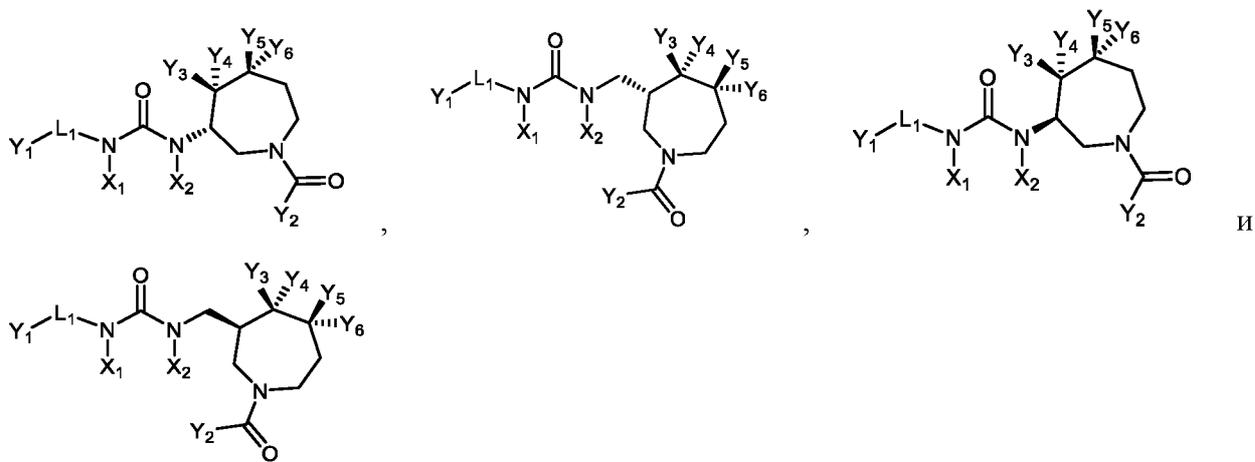
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из:



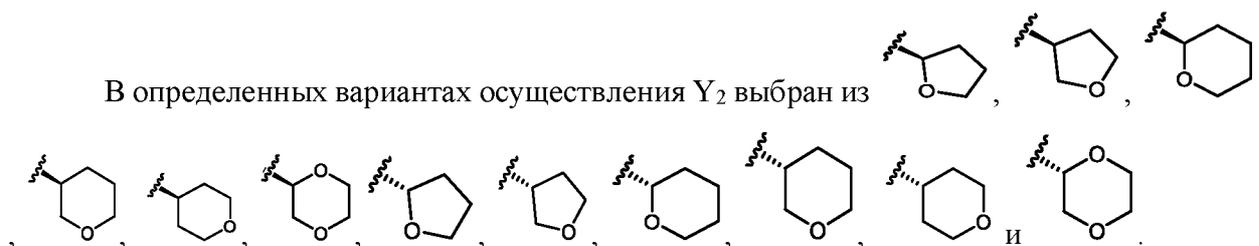
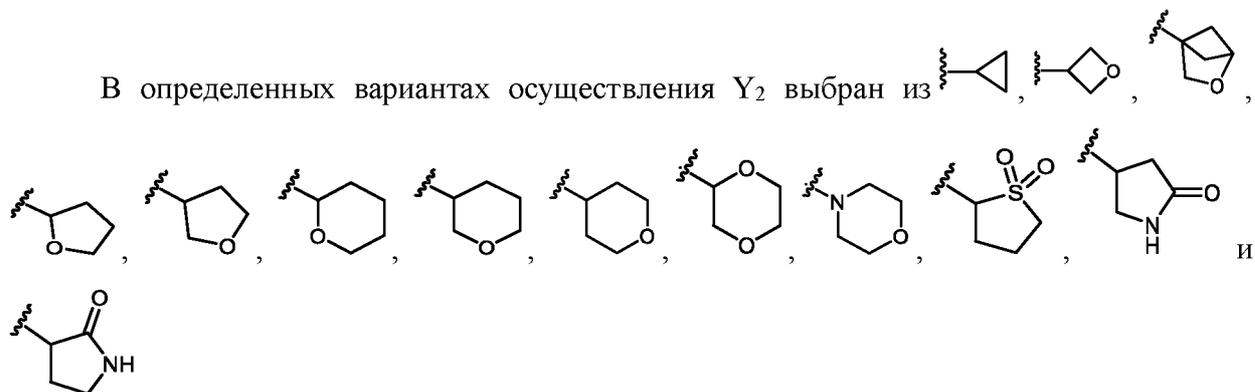
В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из:



В определенных вариантах осуществления соединение выбрано из:

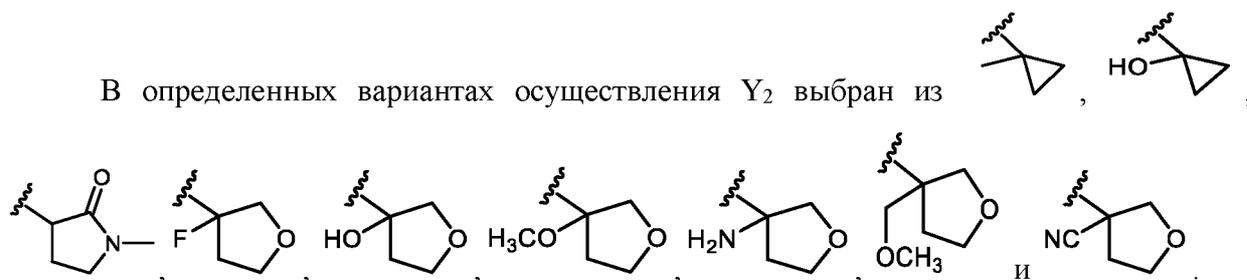


В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой незамещенный циклоалкил или гетероцикл.



В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой замещенный циклоалкил или гетероцикл.

В определенных вариантах осуществления Y_2 выбран из



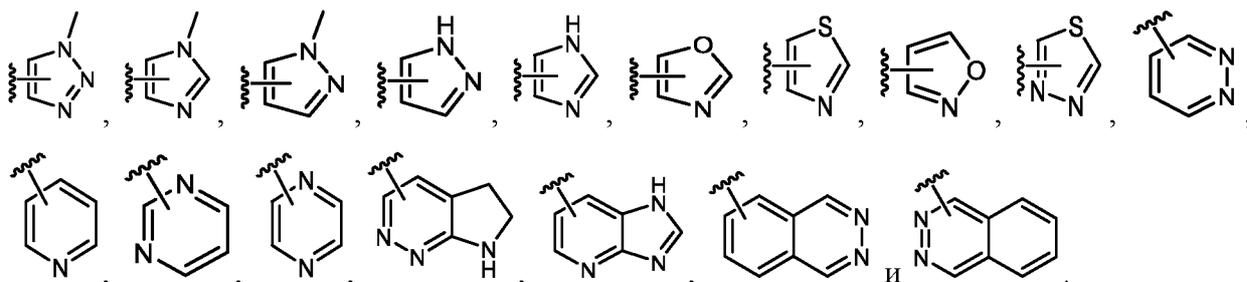
В определенных вариантах осуществления Y_2 выбран из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила и гидроксильного алкила.

В определенных вариантах осуществления Y_2 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(H)(CH_3)CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$.

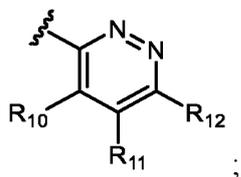
В определенных вариантах осуществления Y_2 выбран из $-CH_2OH$ и $-CH_2CH_2OH$.

В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой гетероарил.

В определенных вариантах осуществления Y_2 выбран из



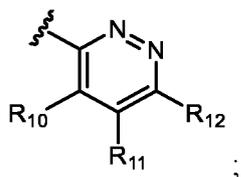
В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой



R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, гидроксильного алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкила, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой

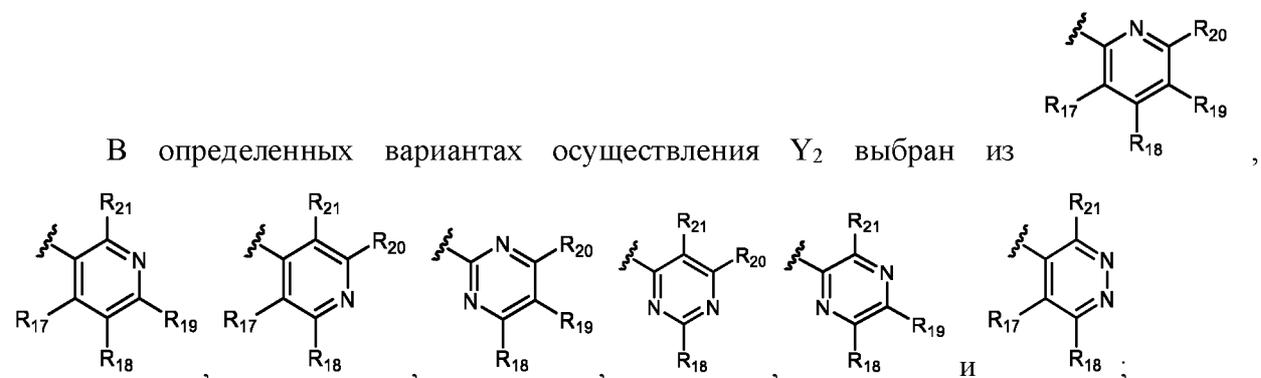


R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, гидроксильного алкила, алкенила, алкинила,

алкокси, алкиламиноциклоалкил, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; и

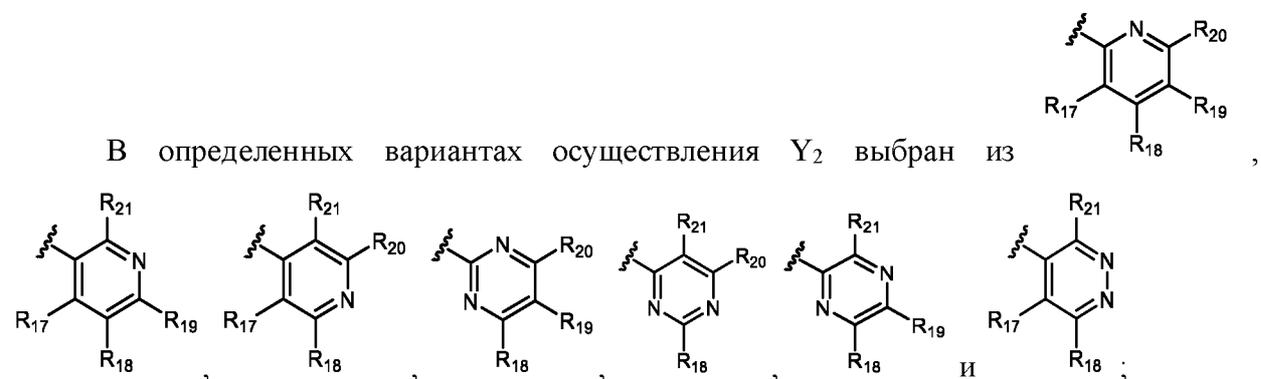
в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из R_{10} , R_{11} и R_{12} не представляет собой $-H$.



в каждом случае R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} независимо выбран из $-H$, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкил, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

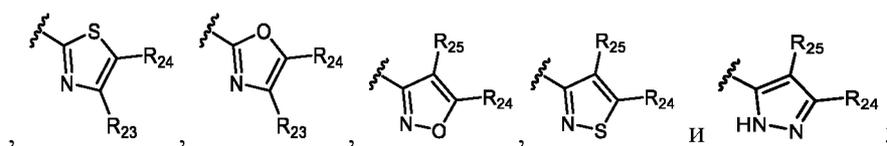


в каждом случае R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} независимо выбран из $-H$, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкил, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} не представляет собой $-H$.





в каждом случае R_{22} , R_{23} , R_{24} , и R_{25} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкил, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

В определенных вариантах осуществления в каждом случае R_{22} , R_{23} , R_{24} и R_{25} независимо выбраны из $-H$ и $-CH_3$.

В определенных вариантах осуществления Y_2 представляет собой $-NH(Y_2')$ или Y_2 представляет собой $-N(Y_2'')$.

В определенных вариантах осуществления Y_2' выбран из $-H$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ и .

В определенных вариантах осуществления каждый Y_2'' представляет собой $-CH_3$. В других вариантах осуществления оба Y_2'' вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют морфолинил.

В определенных вариантах осуществления, где Y_2 представляет собой $-NH(Y_2')$.

В определенных вариантах осуществления Y_2' выбран из $-H$, алкила, алкокси и гидроксилалкила. В других вариантах осуществления Y_2' выбран из $-H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ и $-CH_2CH_2OH$.

В определенных вариантах осуществления Y_2' представляет собой H . В других вариантах осуществления Y_2' представляет собой $-CH_3$. В других вариантах осуществления Y_2' представляет собой $-CH_2CH_3$. В других вариантах осуществления Y_2' представляет собой $-OCH_3$. В других вариантах осуществления Y_2' представляет собой $-CH_2OH$. В других вариантах осуществления Y_2' представляет собой $-CH_2CH_2OH$.

В определенных вариантах осуществления Y_3 и Y_4 оба представляют собой $-H$ или $-F$. В других вариантах осуществления Y_3 выбран из $-F$, $-CF_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; и Y_4 представляет собой $-H$. В других вариантах осуществления Y_4 выбран из $-F$, $-CF_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; и Y_3 представляет собой $-H$.

В определенных вариантах осуществления Y_3 и Y_4 оба представляют собой $-H$. В других вариантах осуществления Y_3 и Y_4 оба представляют собой $-F$.

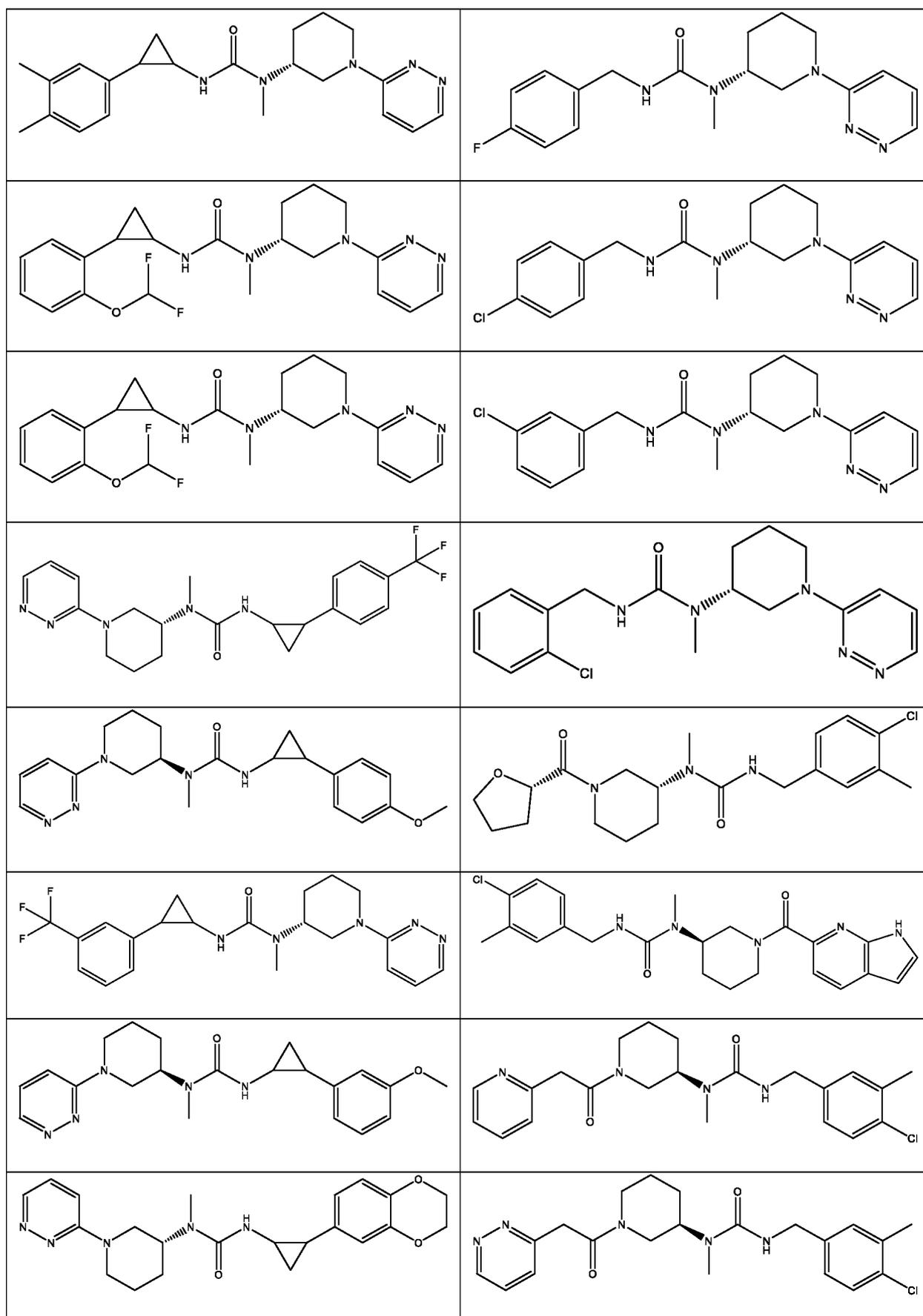
В определенных вариантах осуществления Y_5 и Y_6 оба представляют собой $-H$ или $-F$. В других вариантах осуществления Y_5 выбран из $-F$, $-CF_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; и Y_6

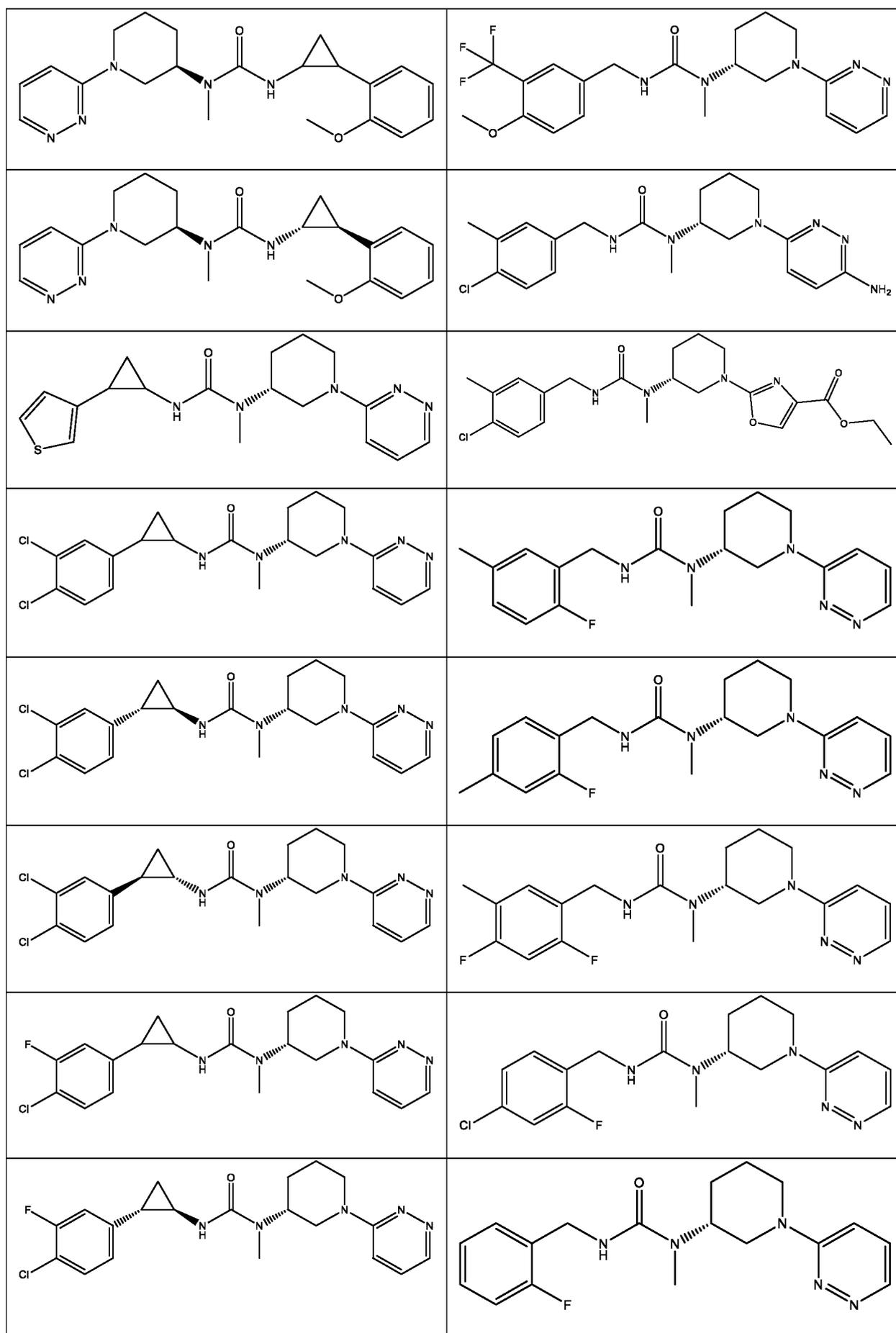
представляет собой –H. В других вариантах осуществления Y_6 выбран из –F, –CF₃, –OH и –OCH₃; и Y_5 представляет собой –H.

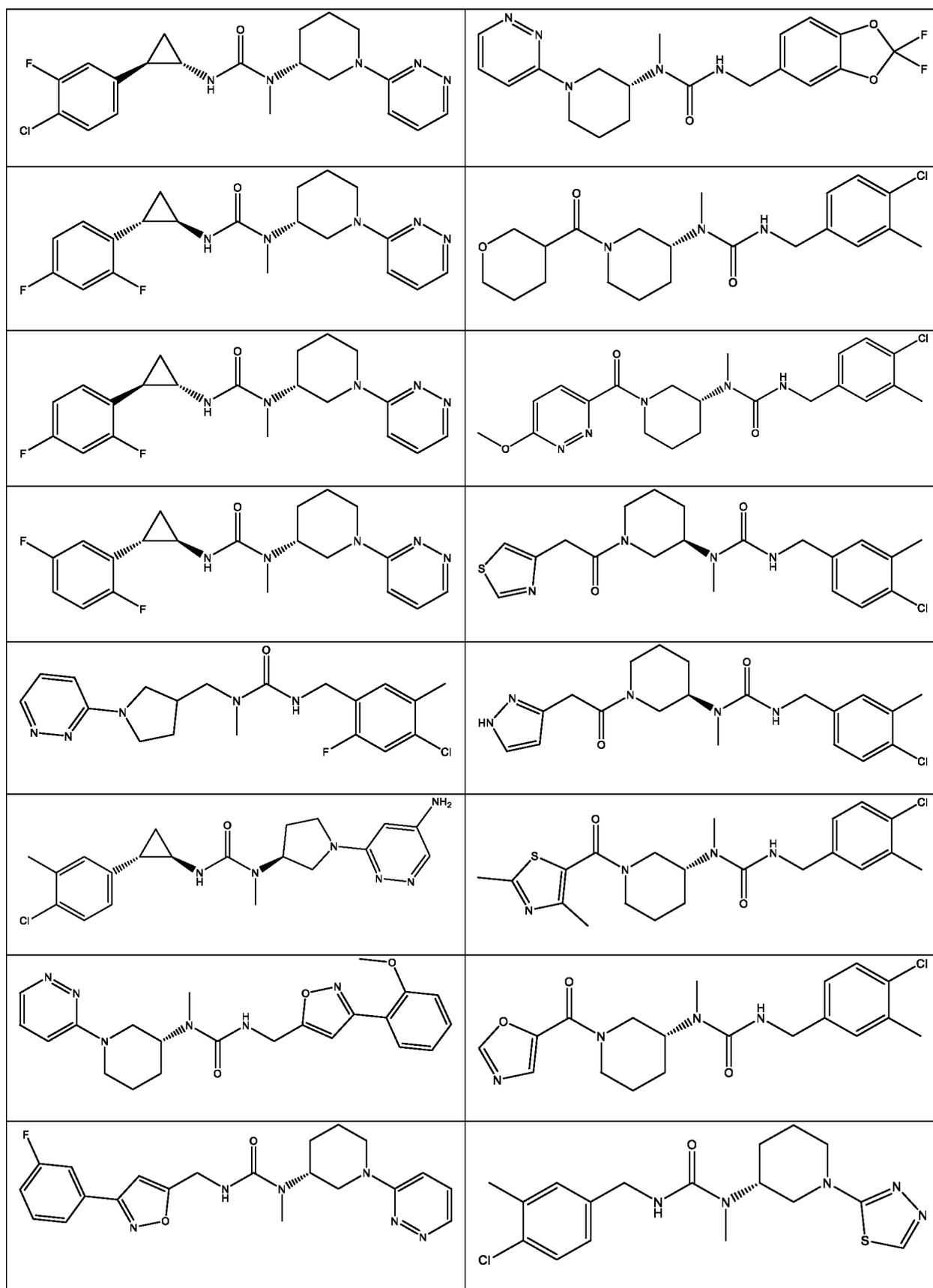
В определенных вариантах осуществления Y_5 и Y_6 оба представляют собой –H. В других вариантах осуществления Y_5 и Y_6 оба представляют собой –F.

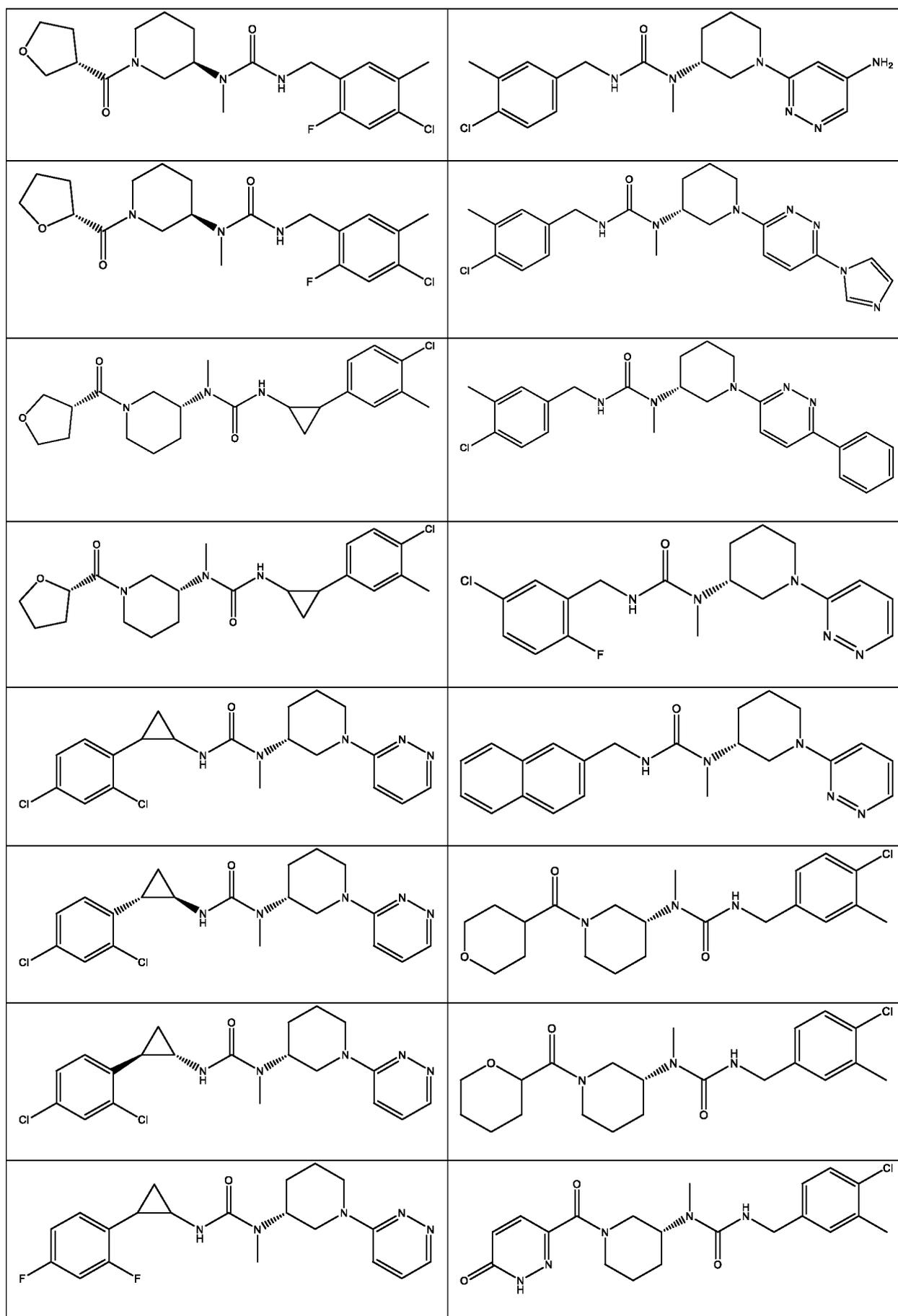
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из следующей таблицы 1:

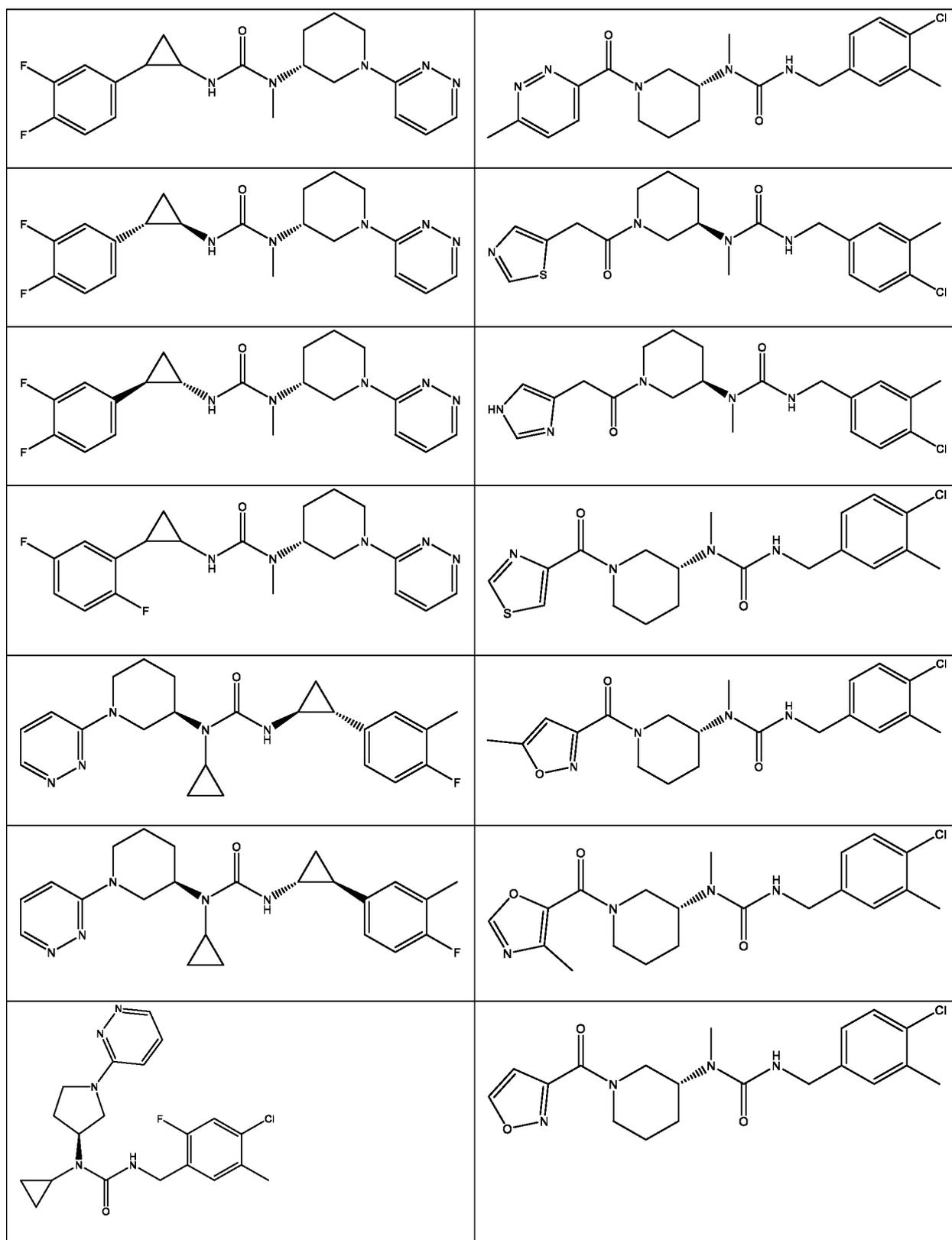
Таблица 1.

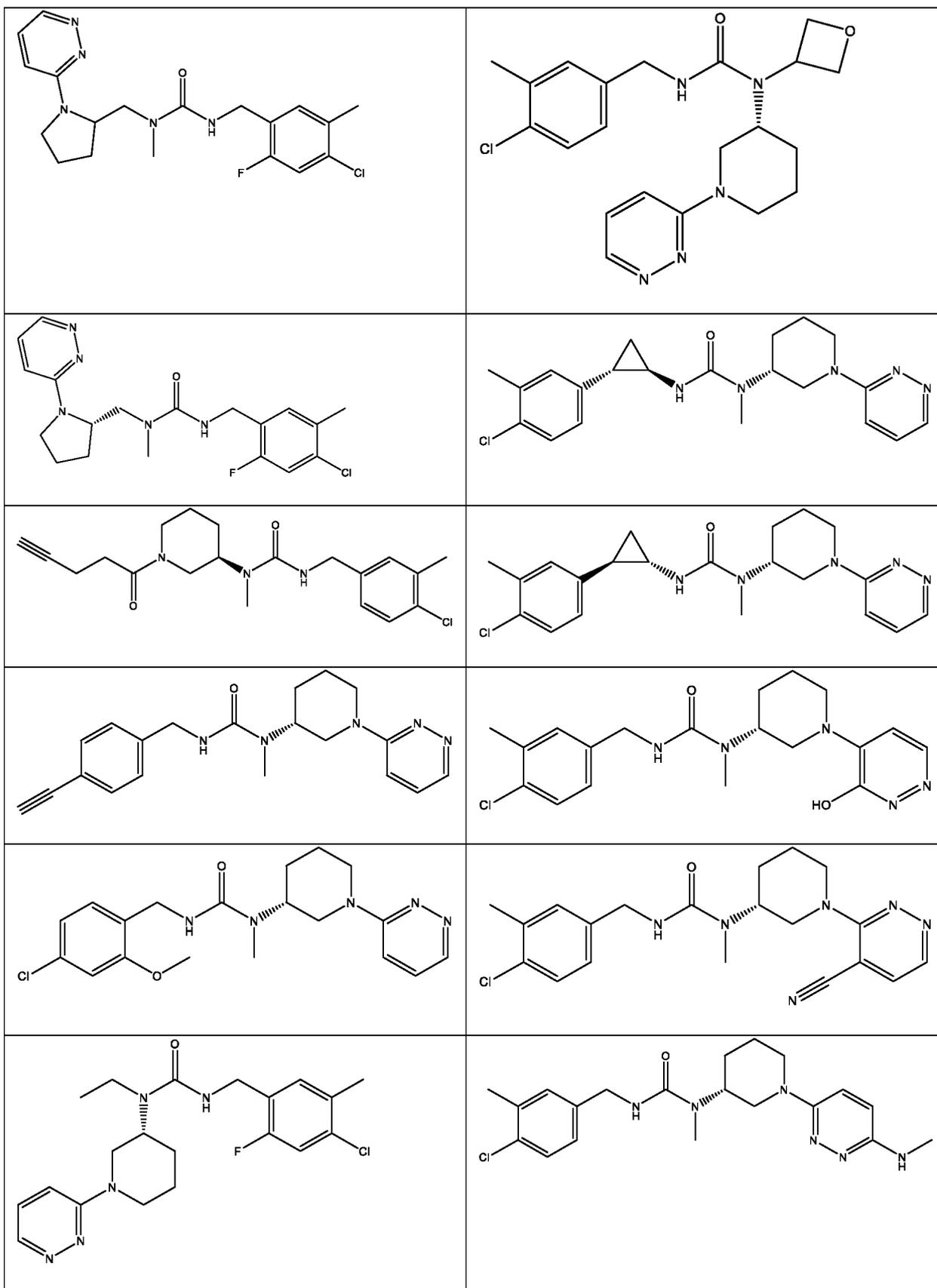


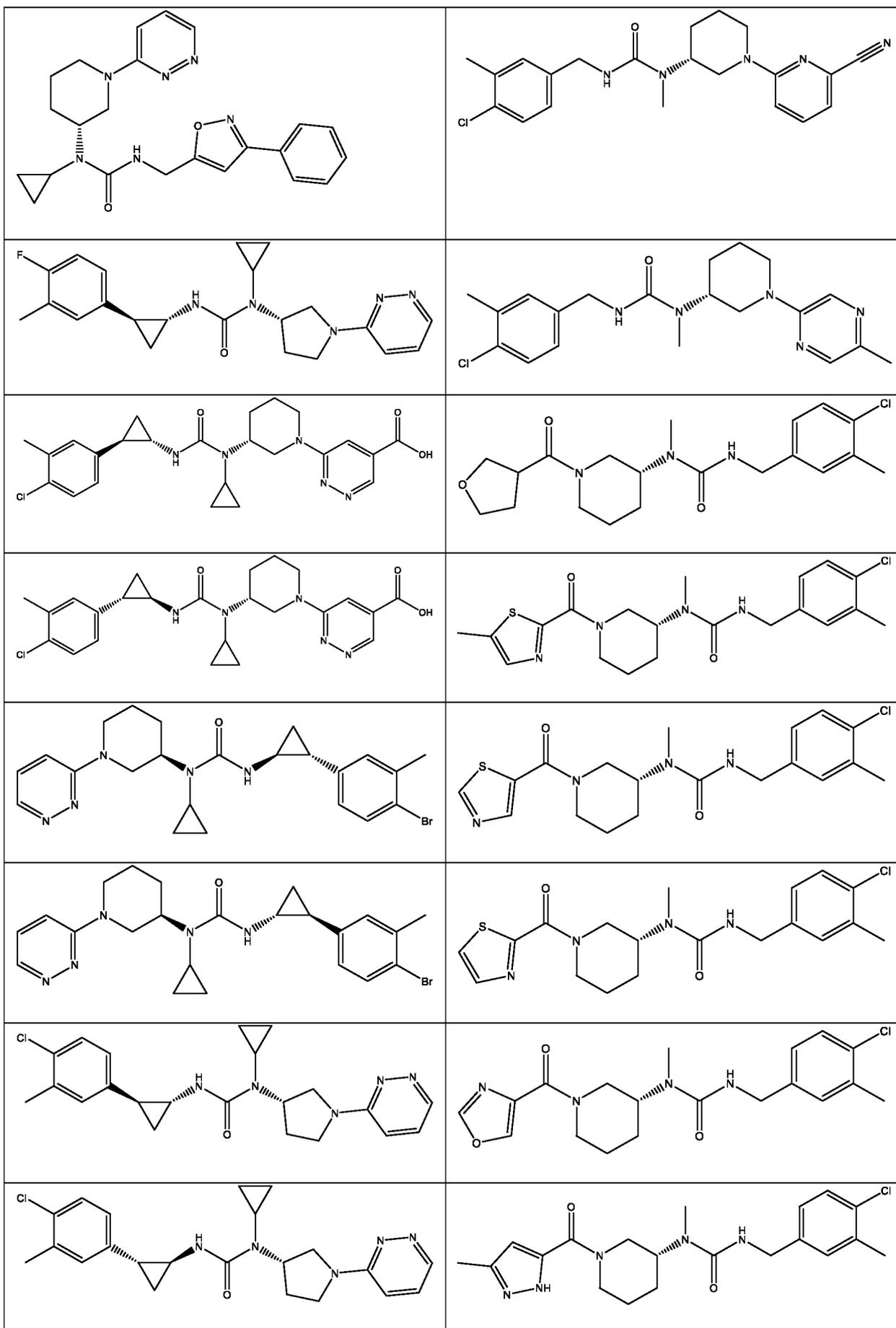


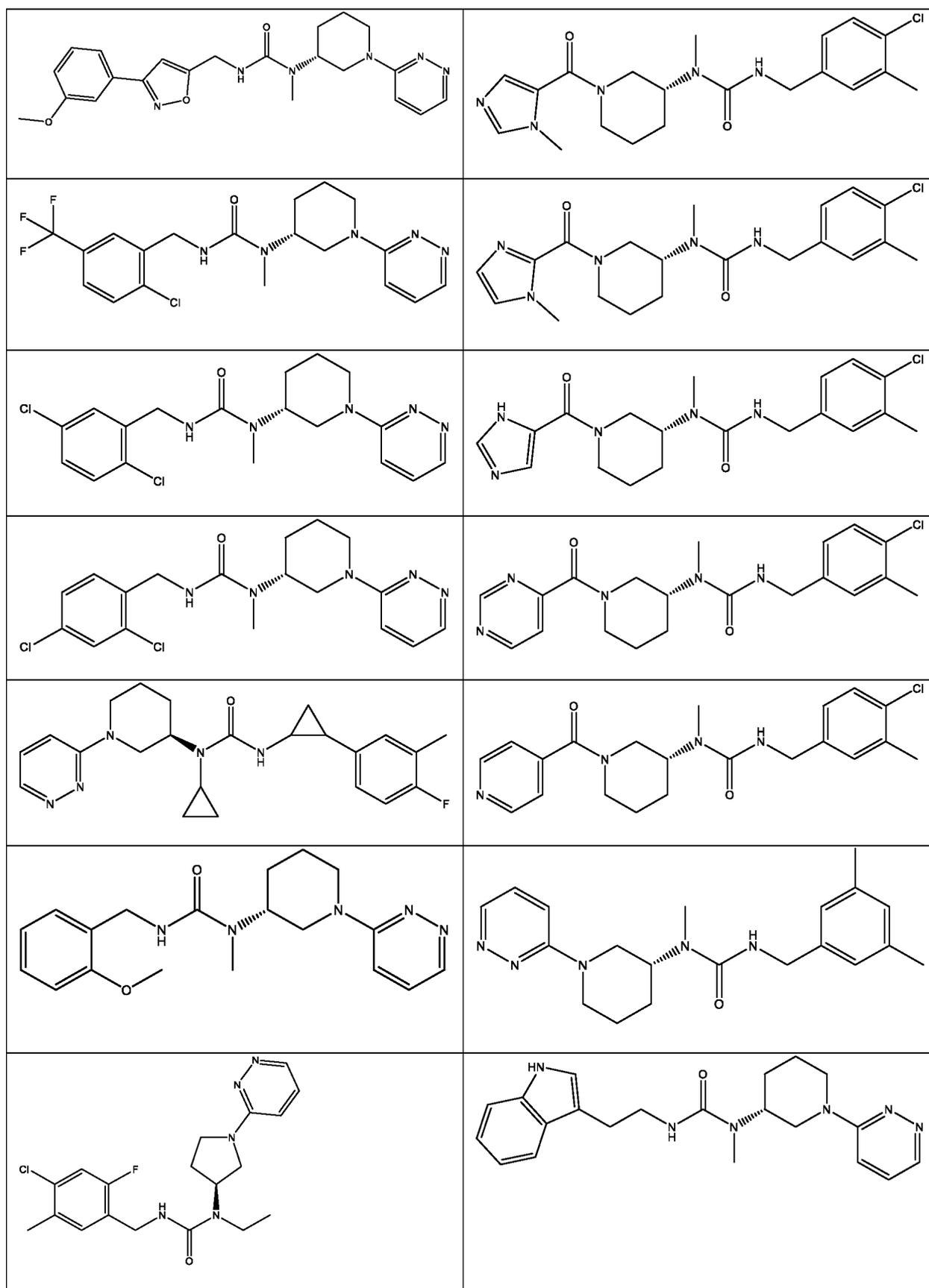


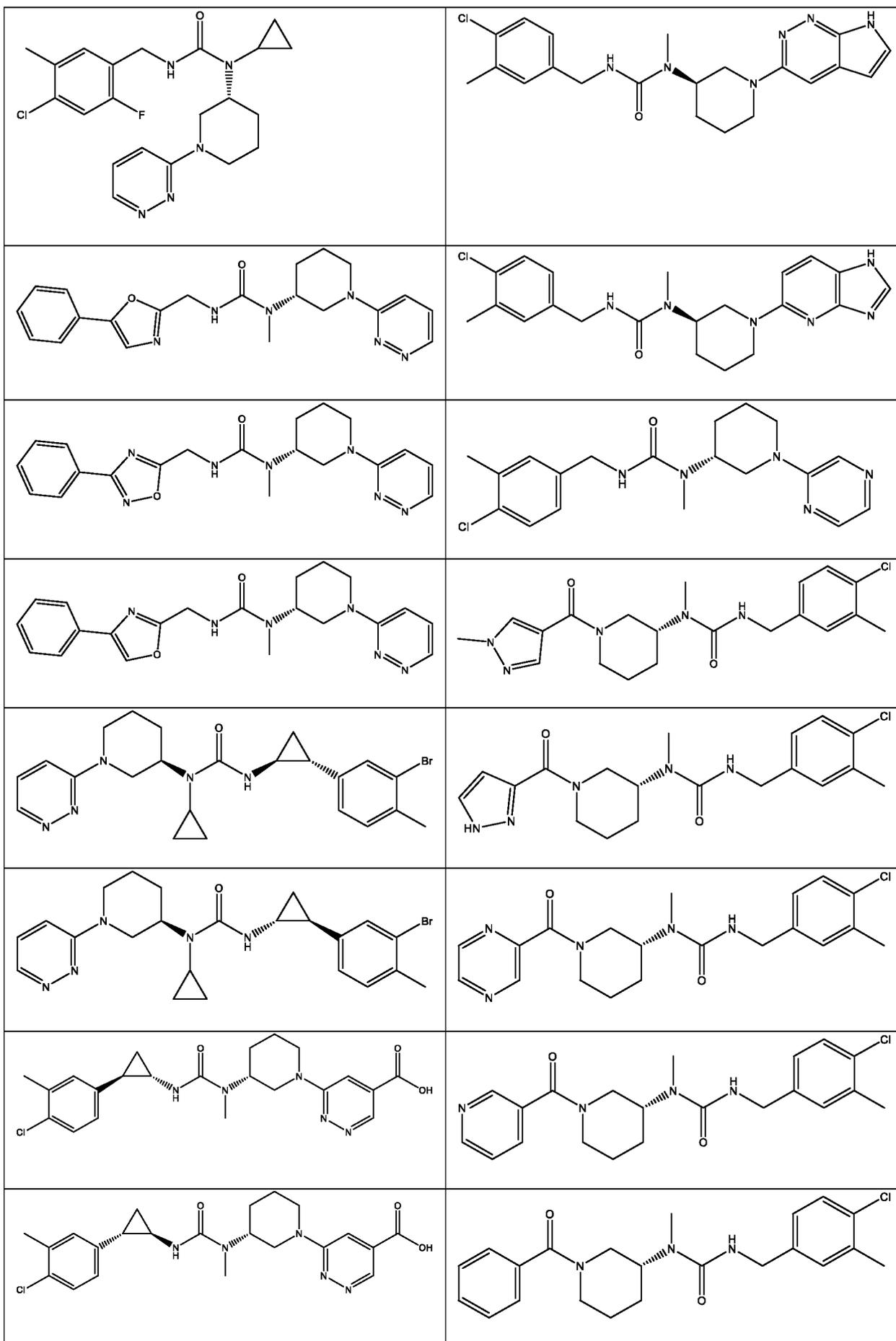


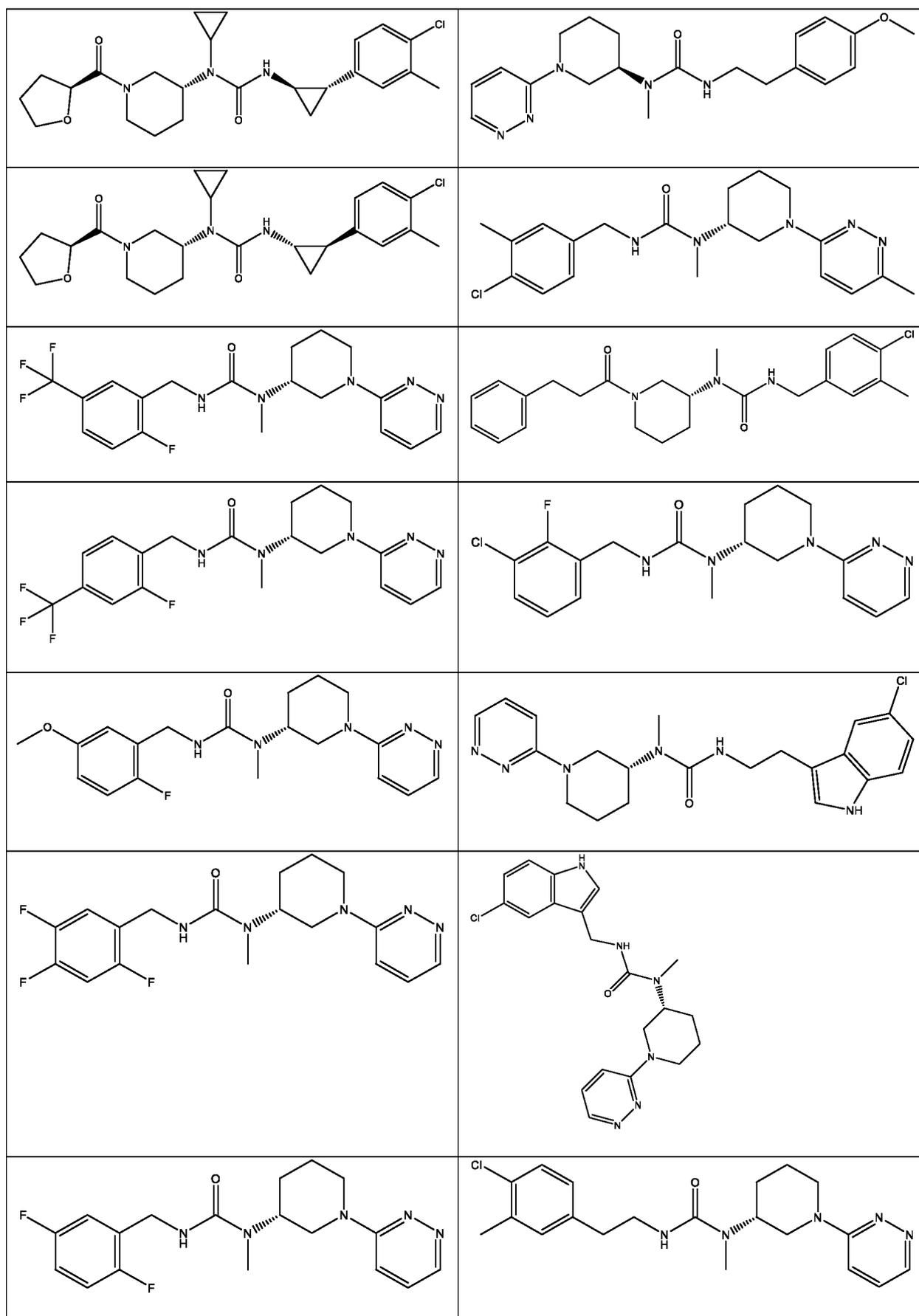


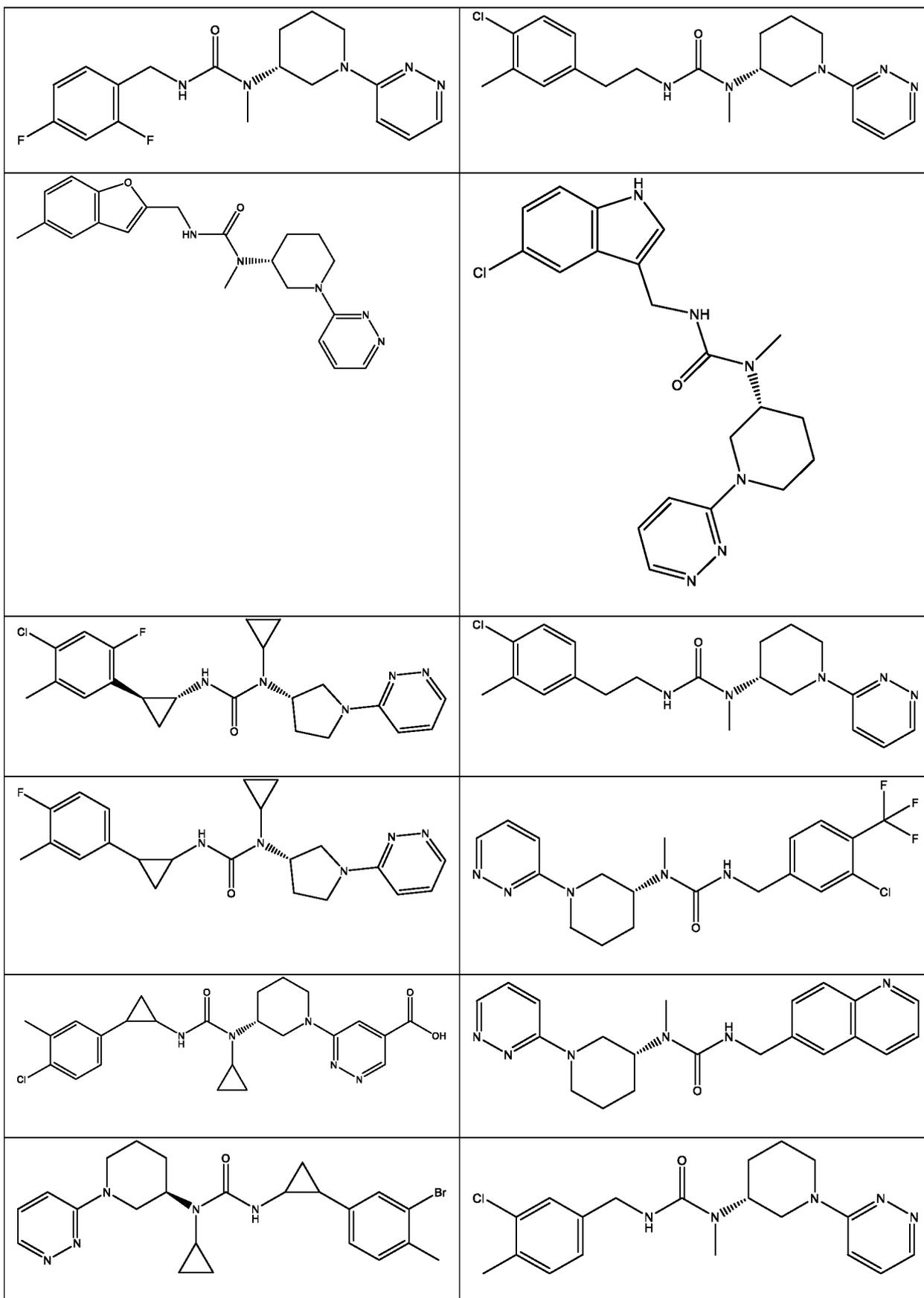


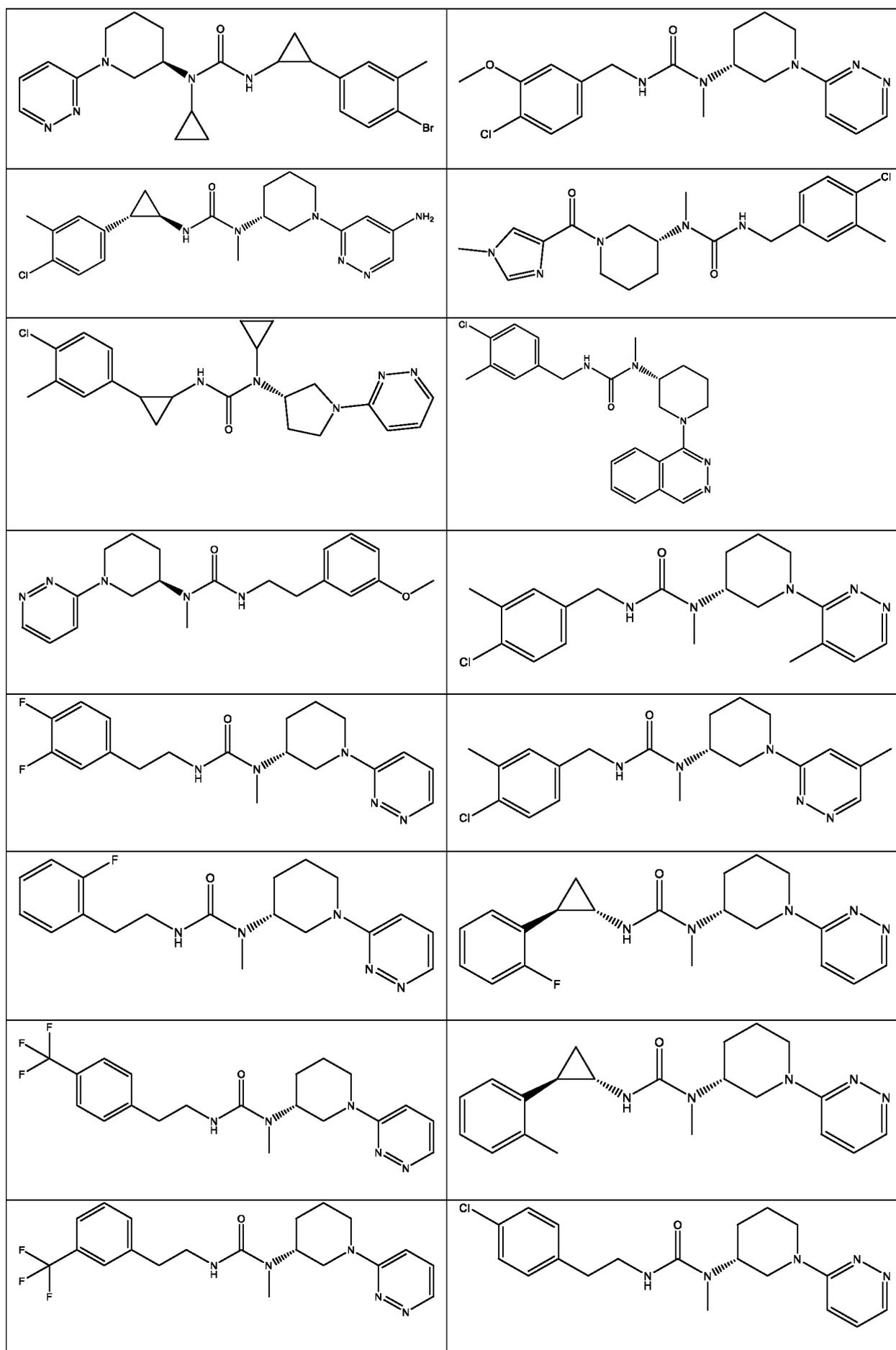


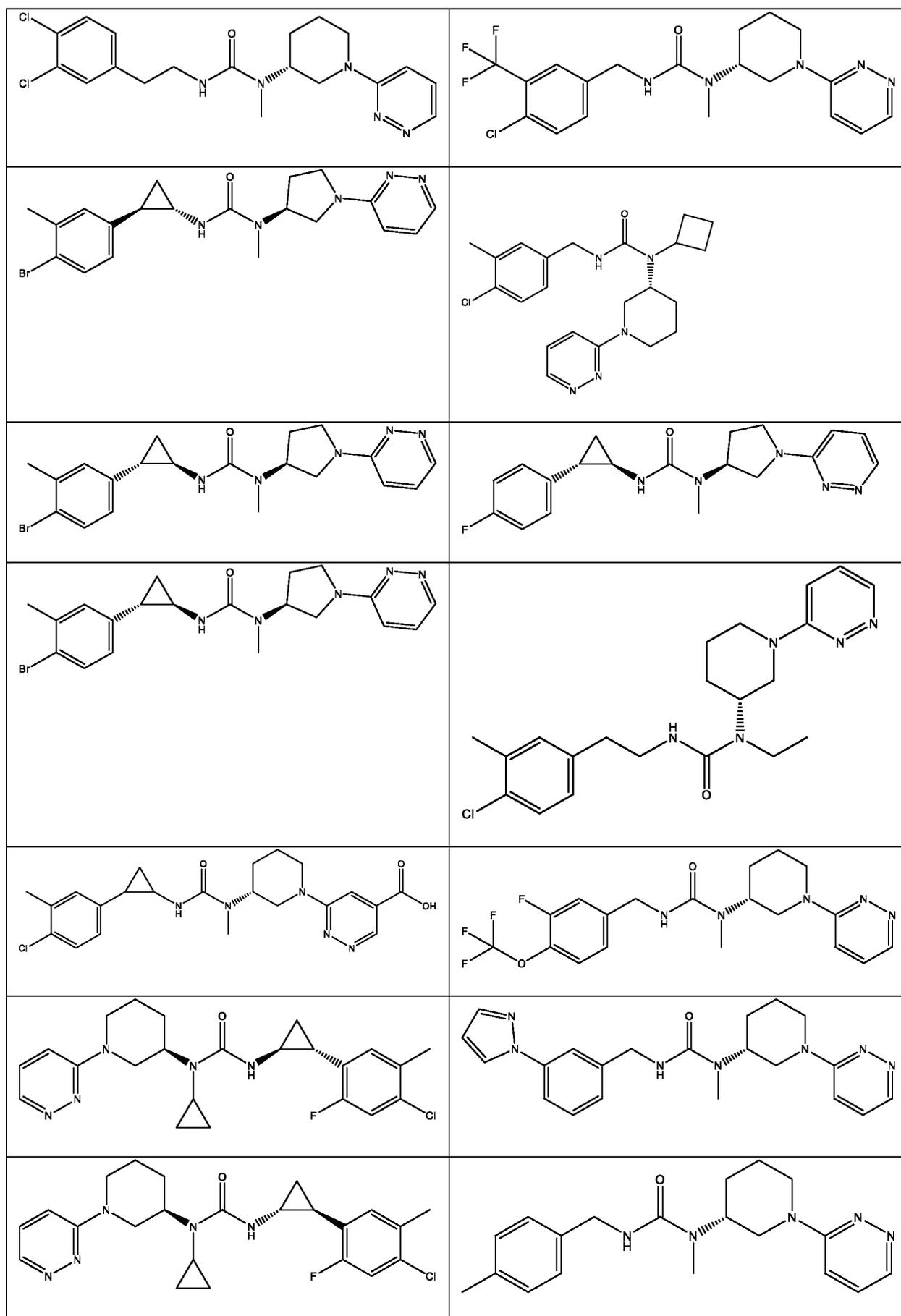


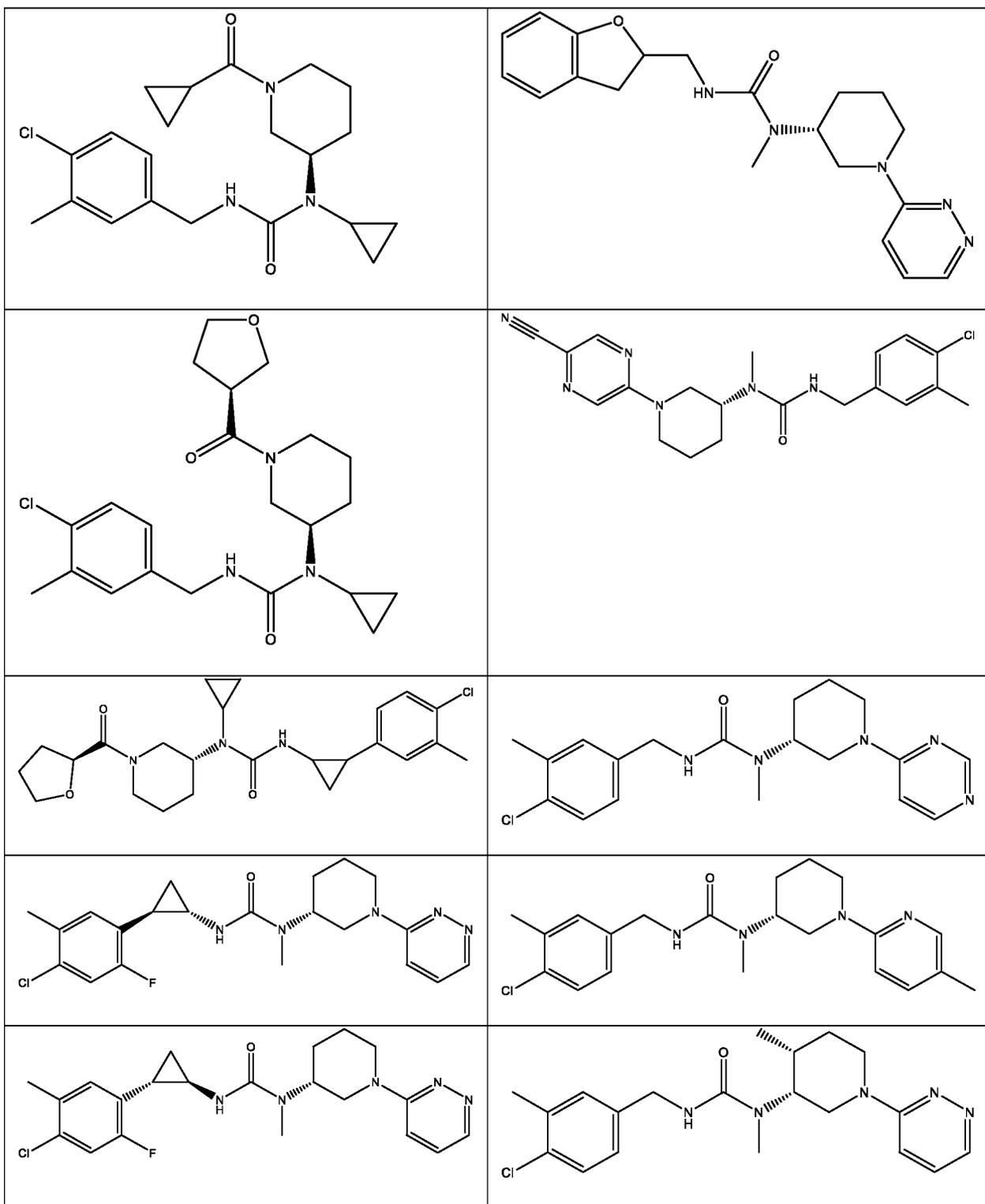


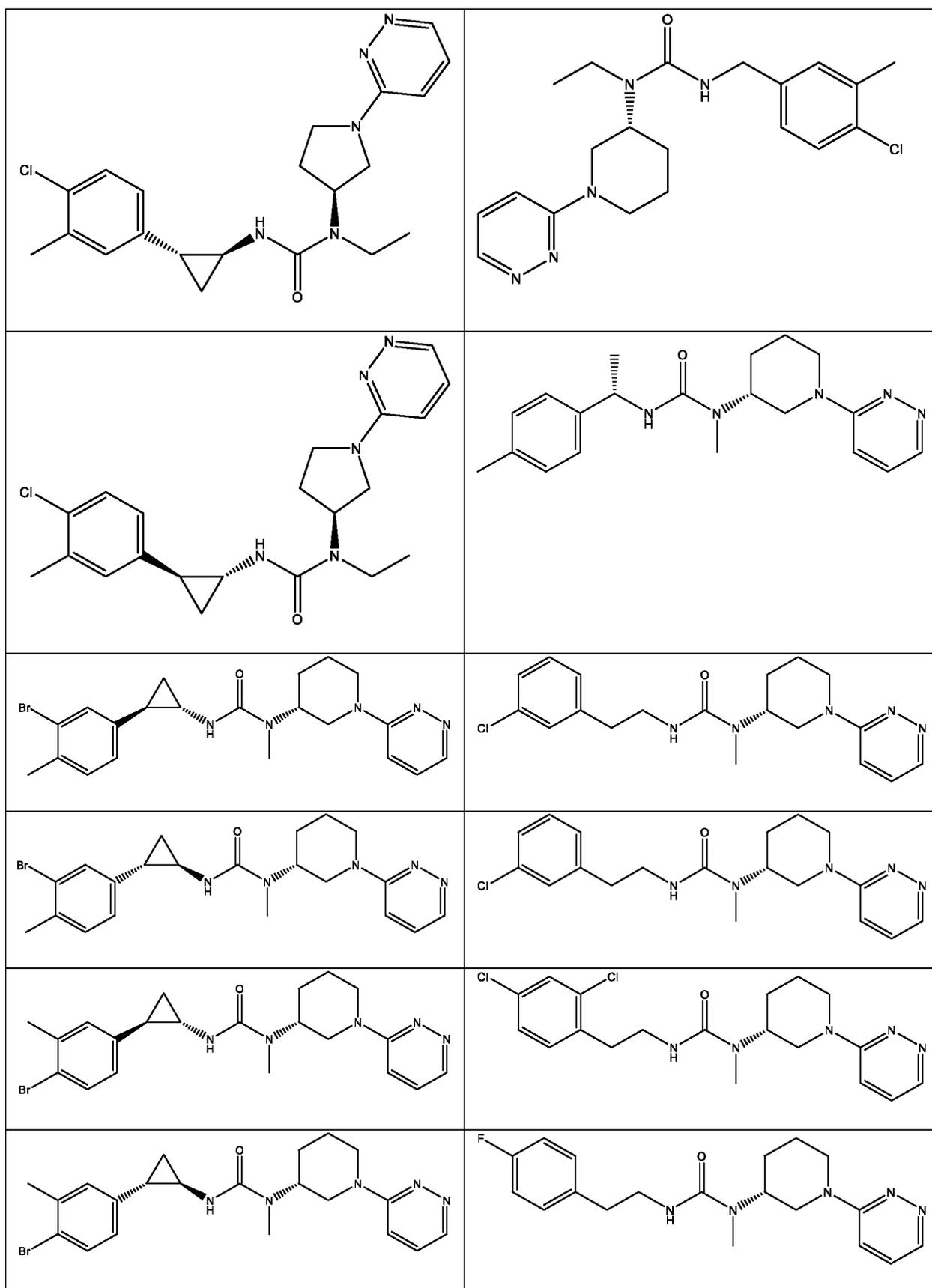


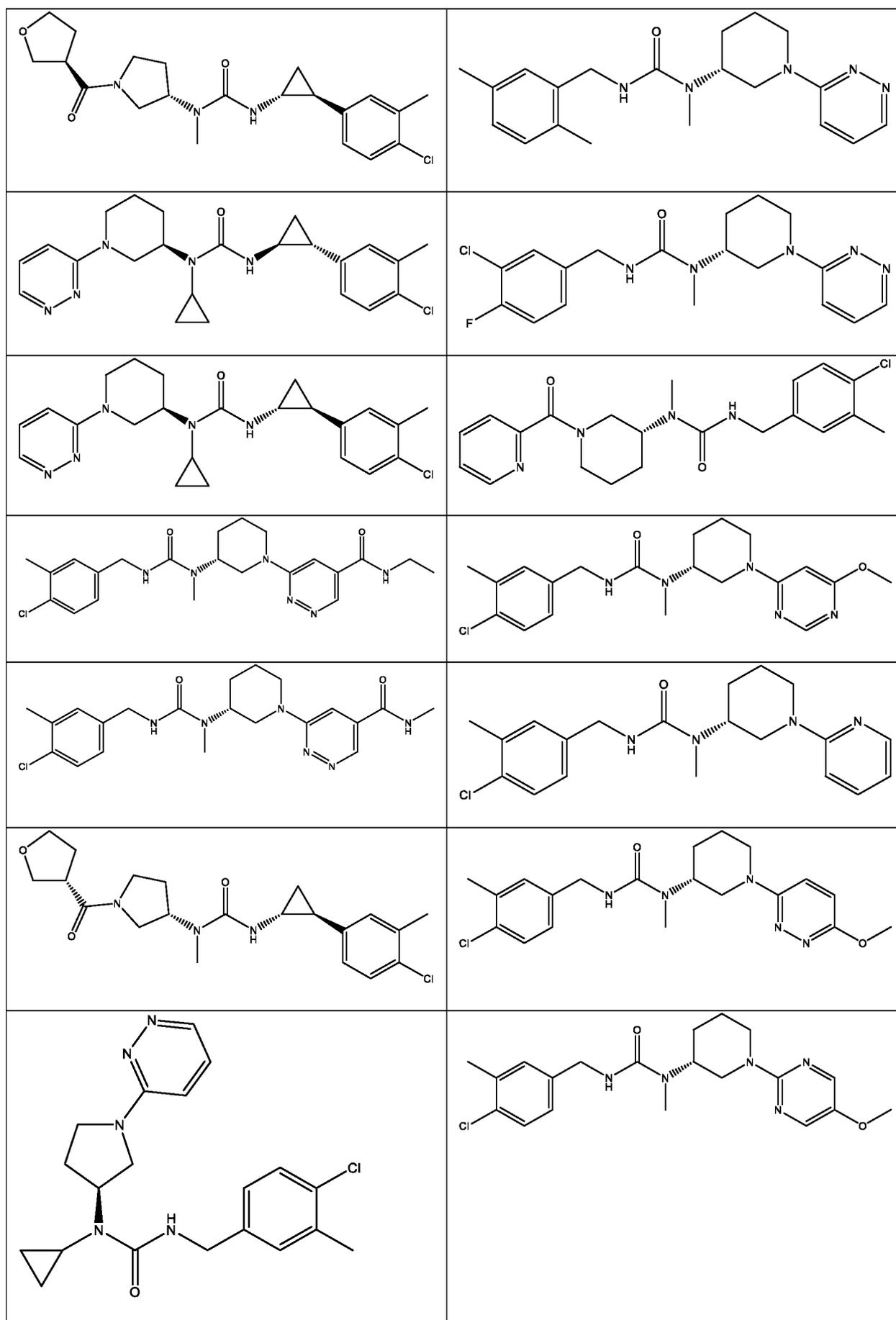


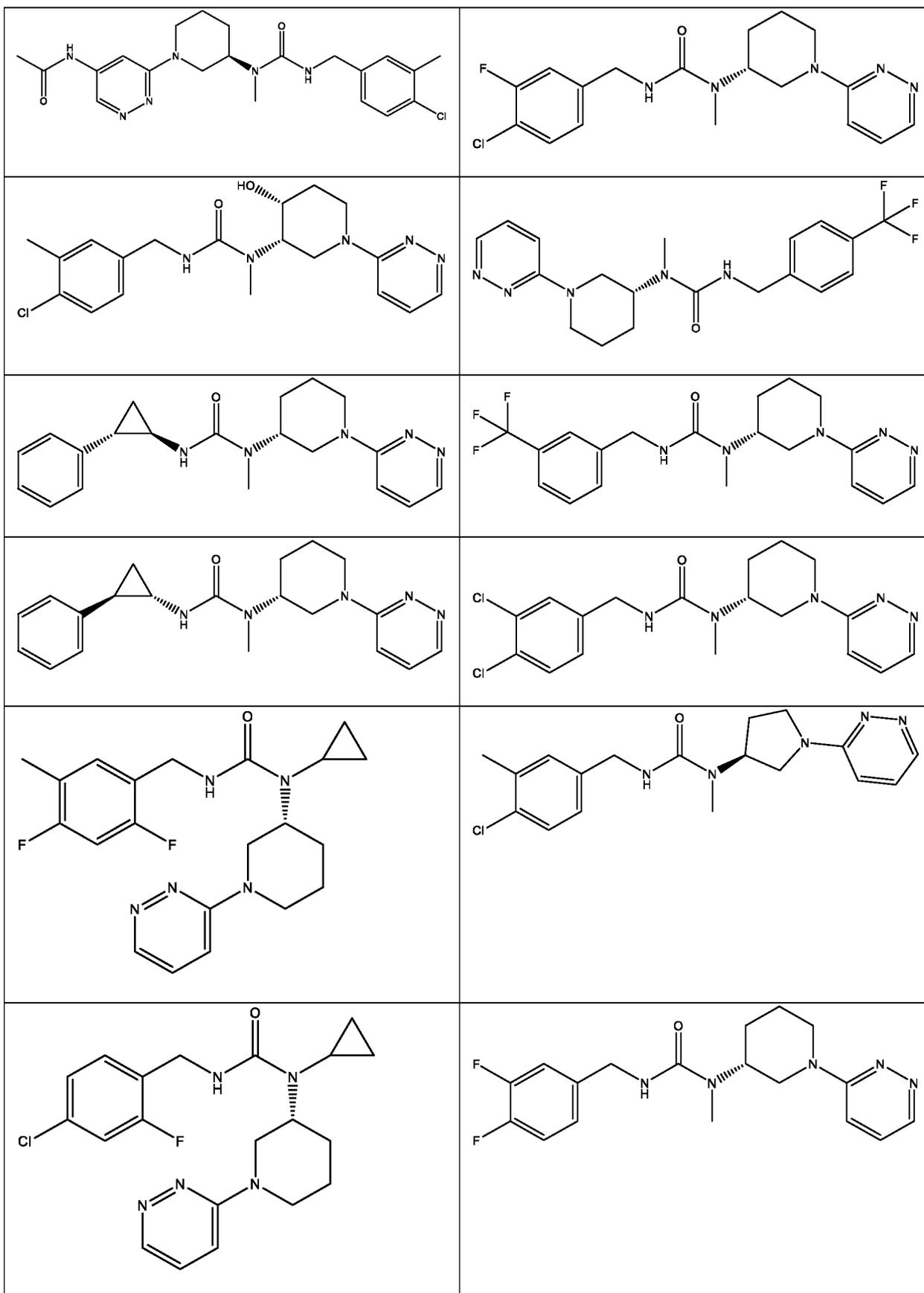


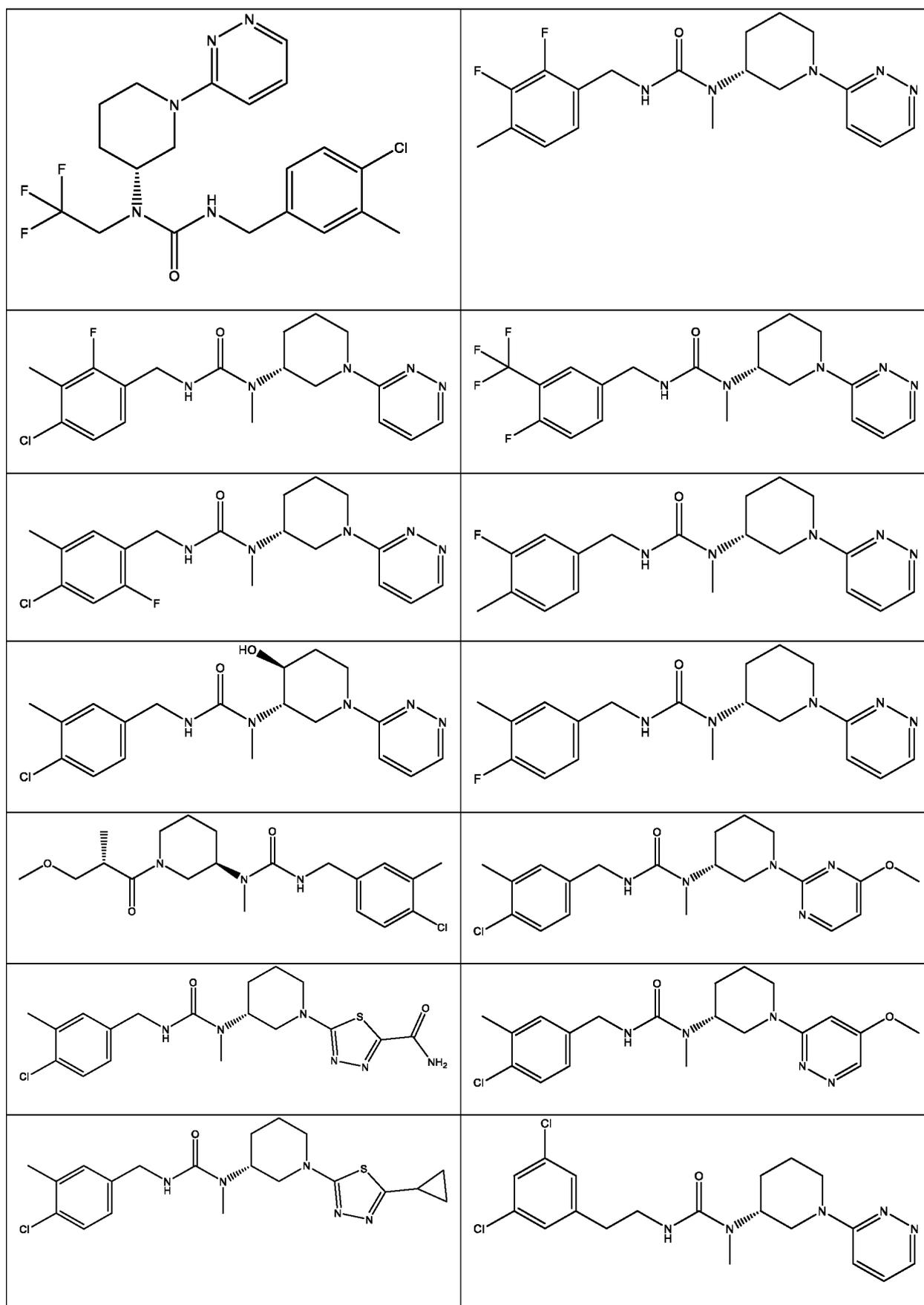


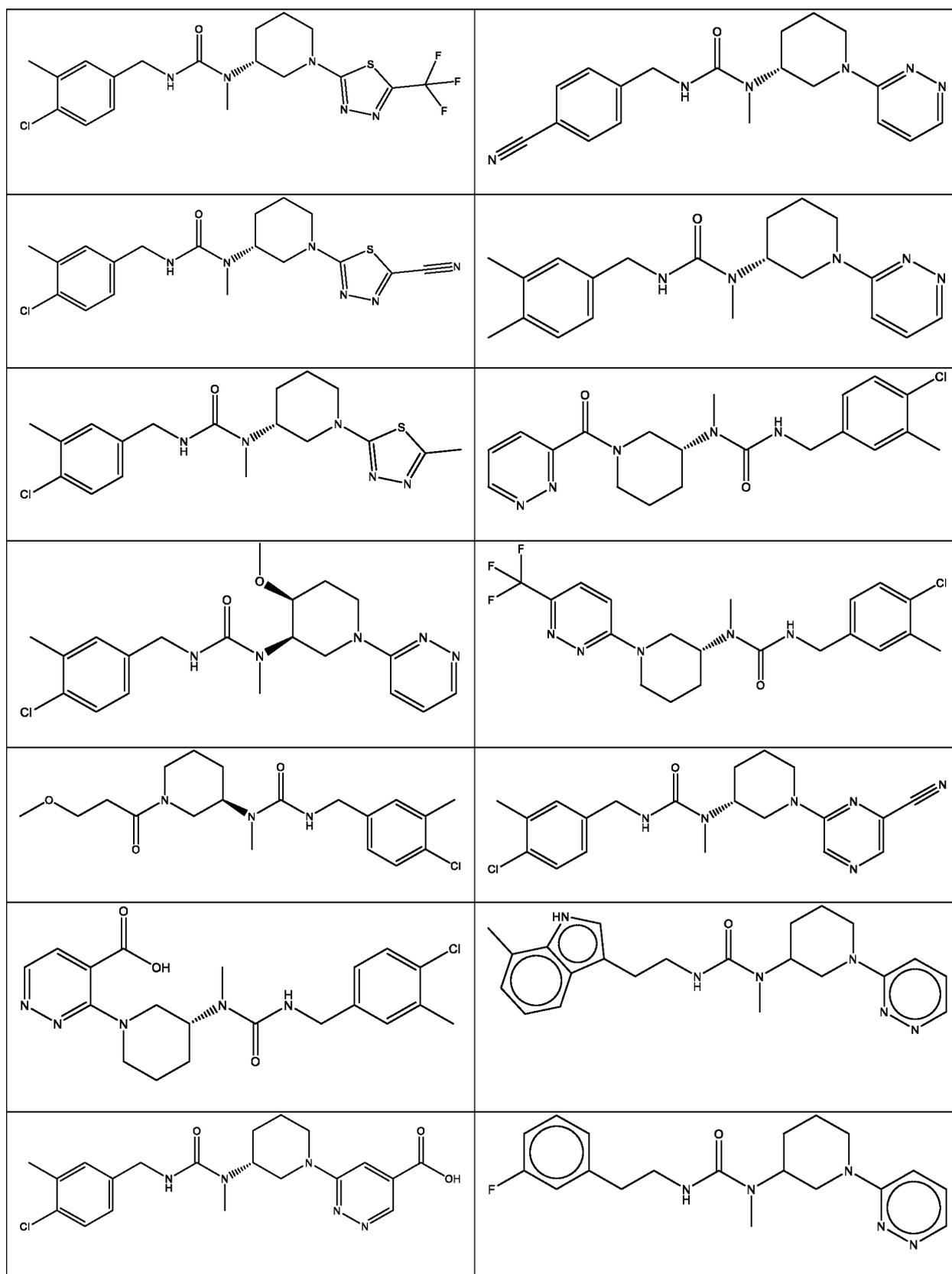


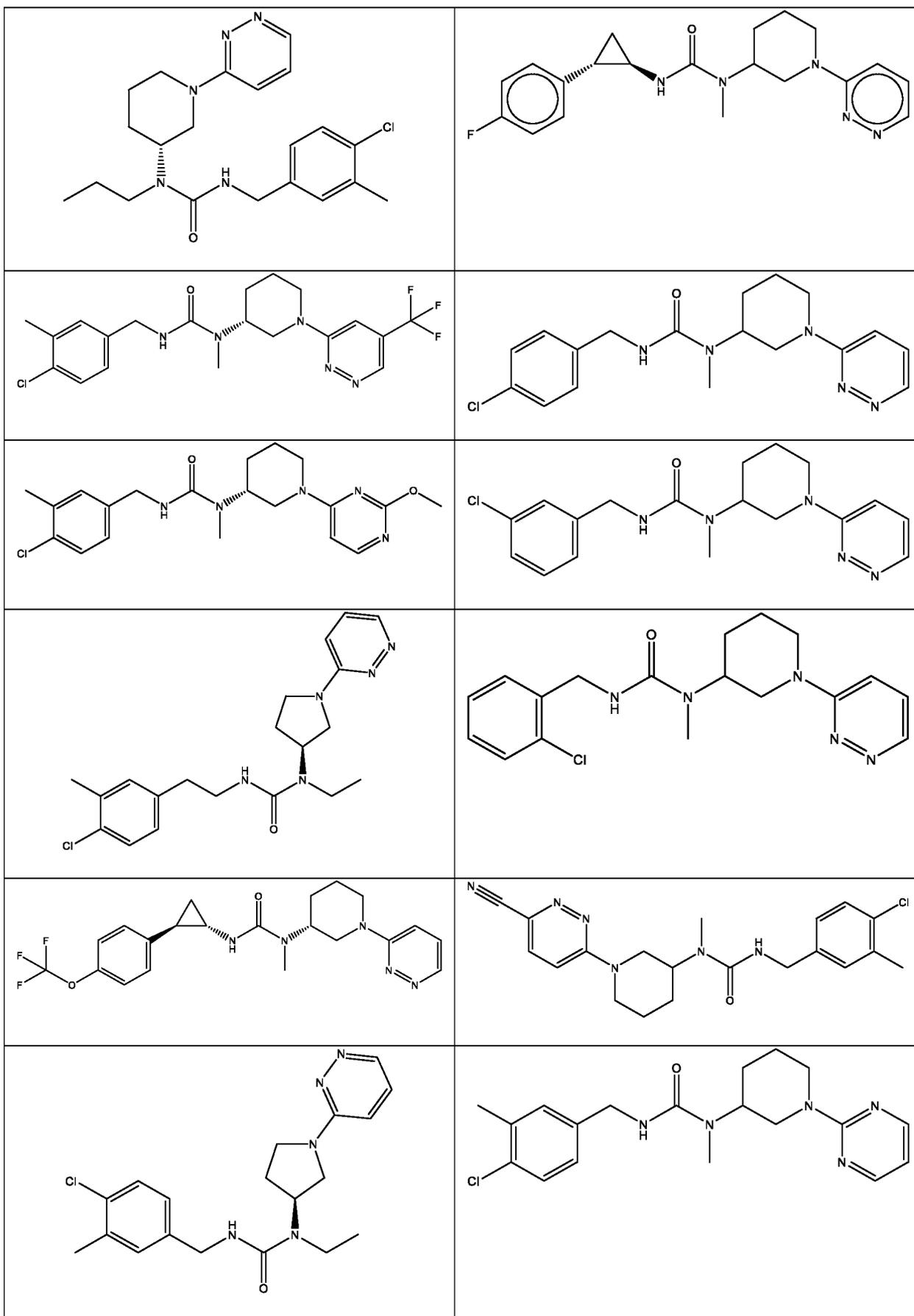


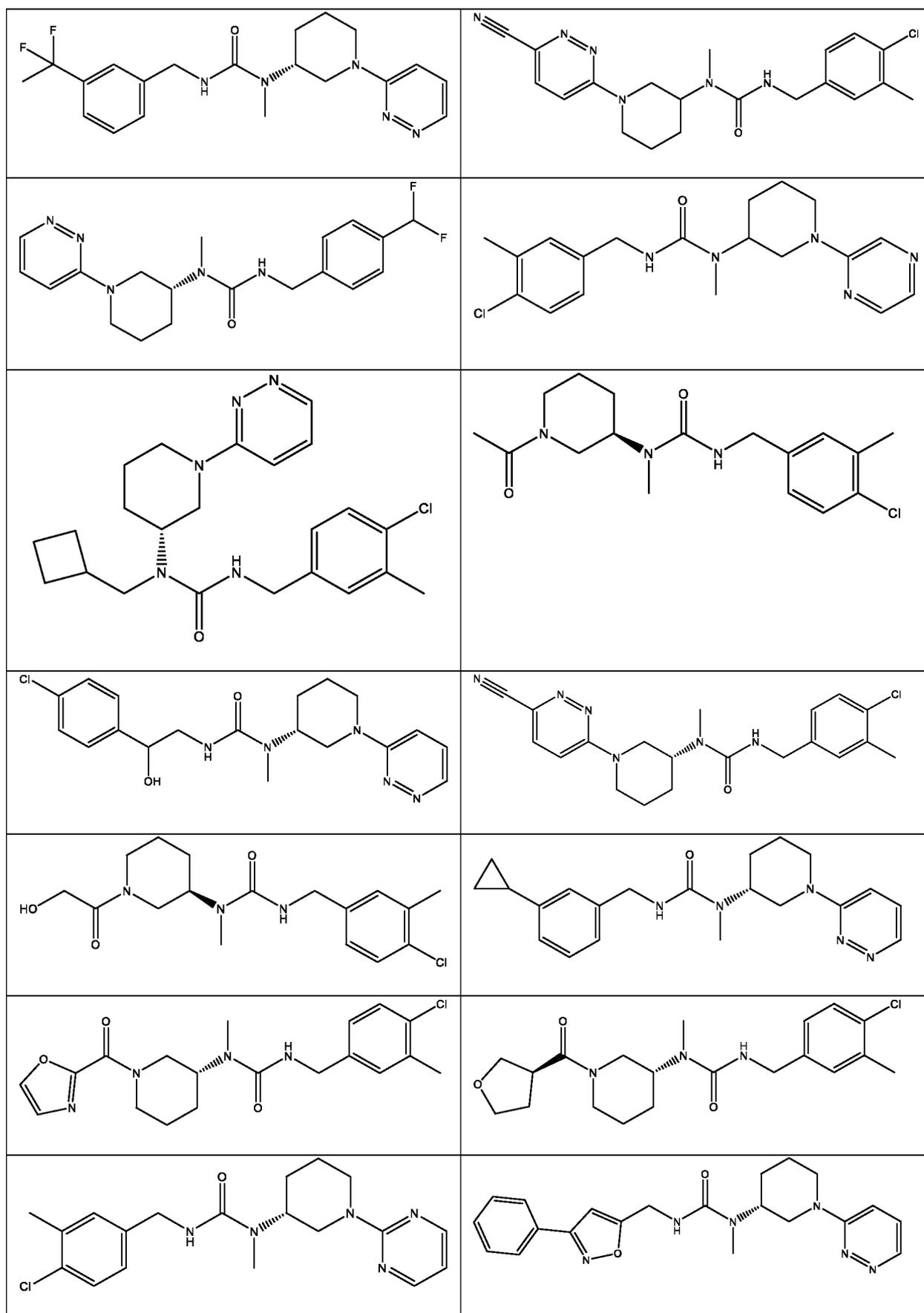






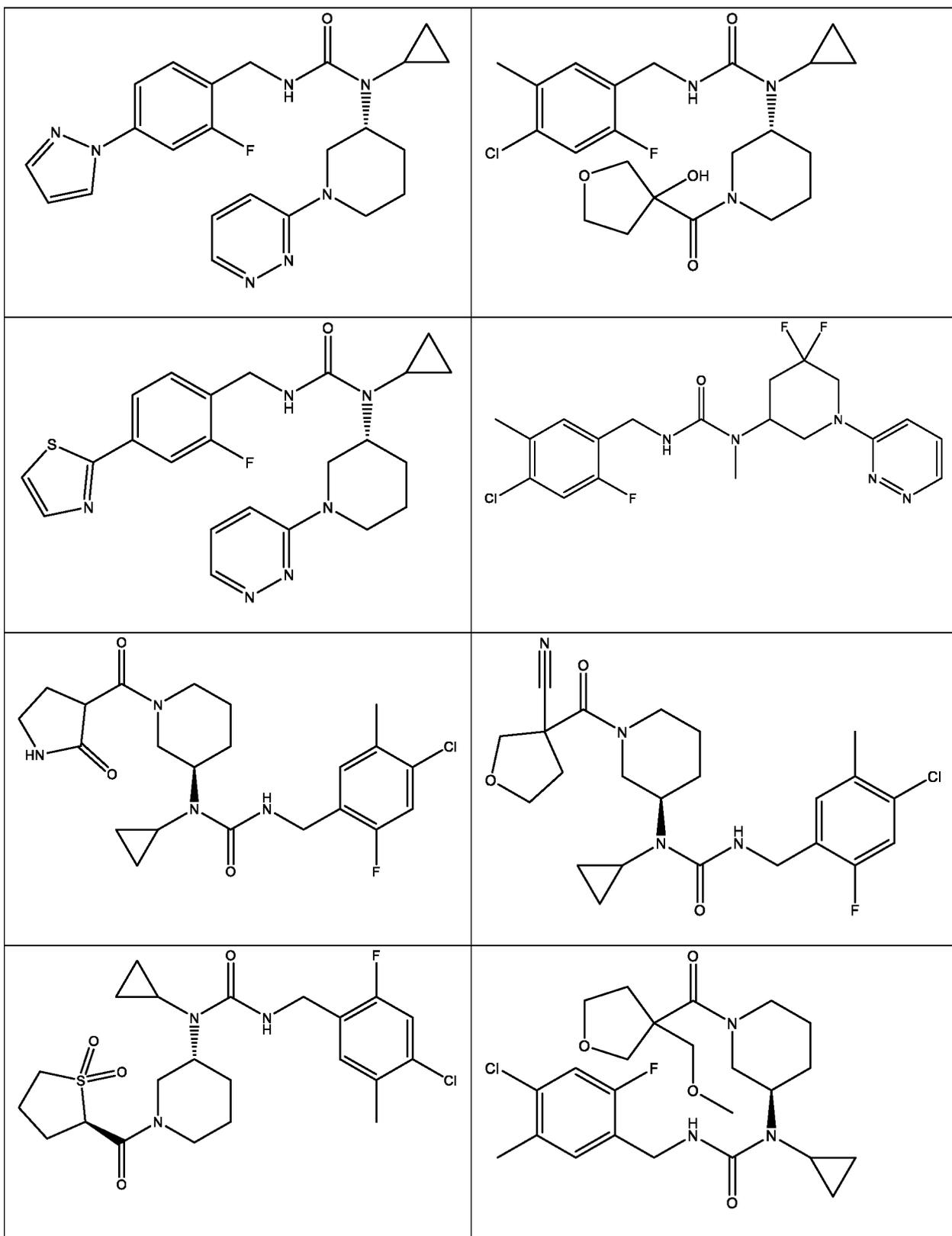


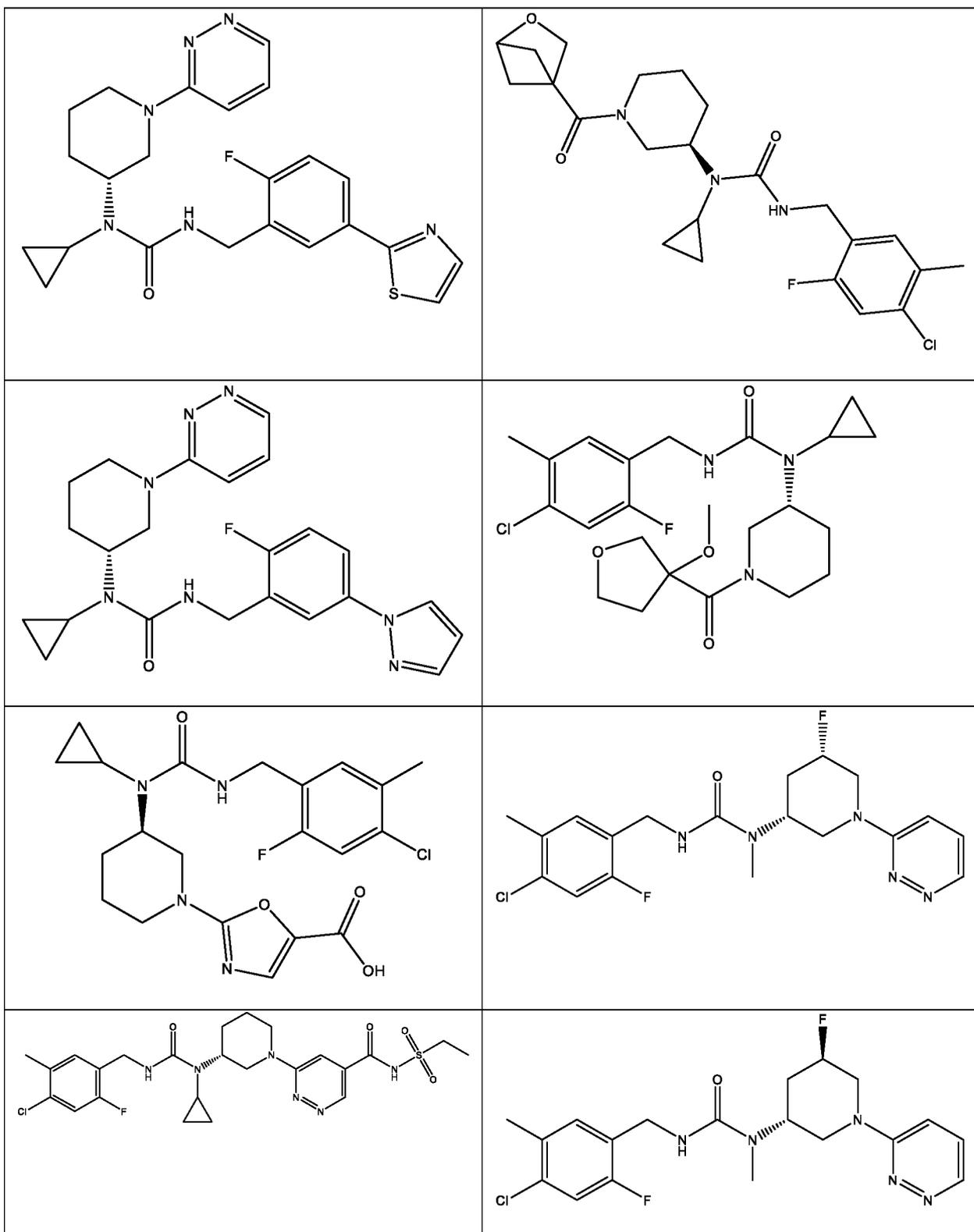


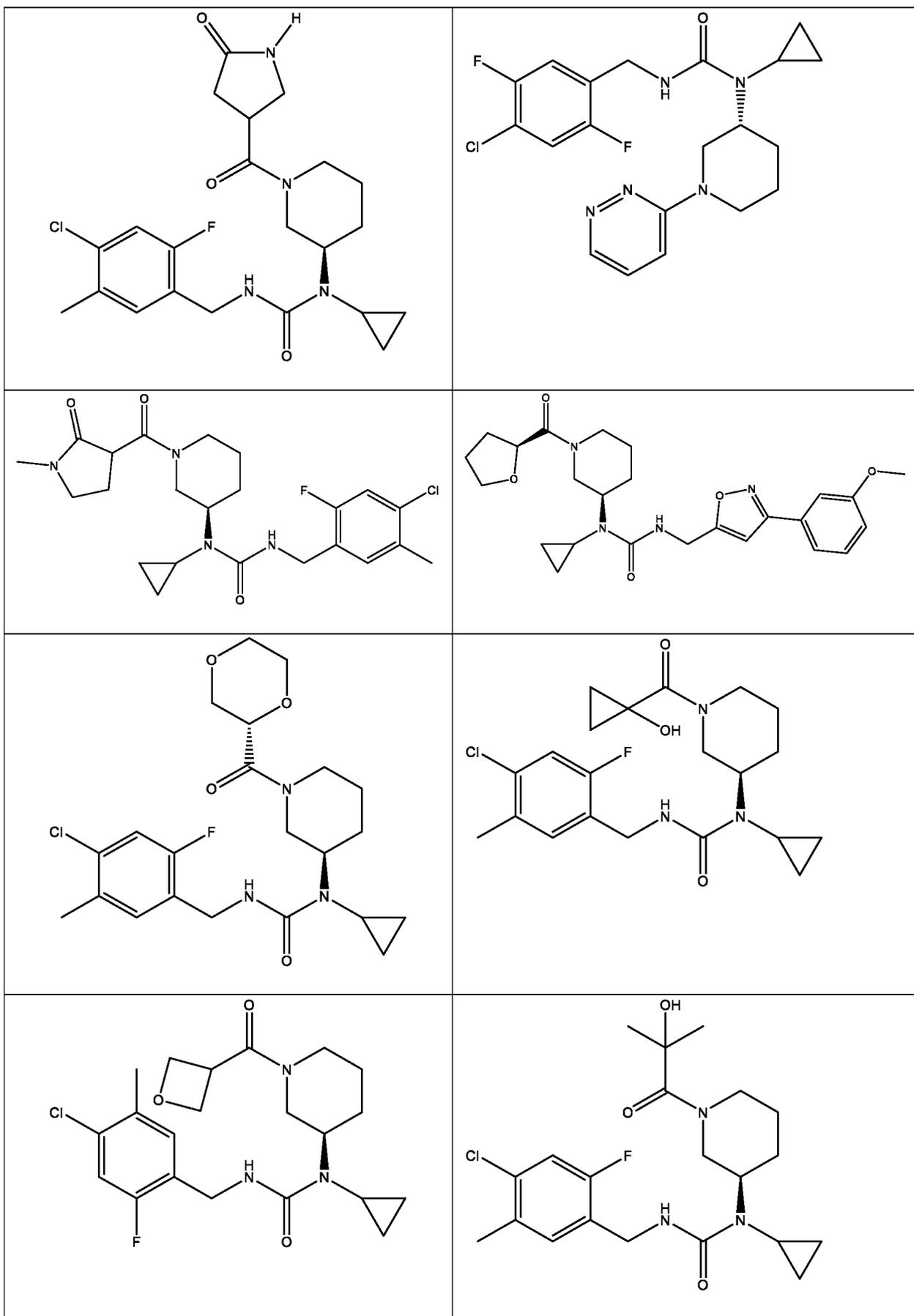


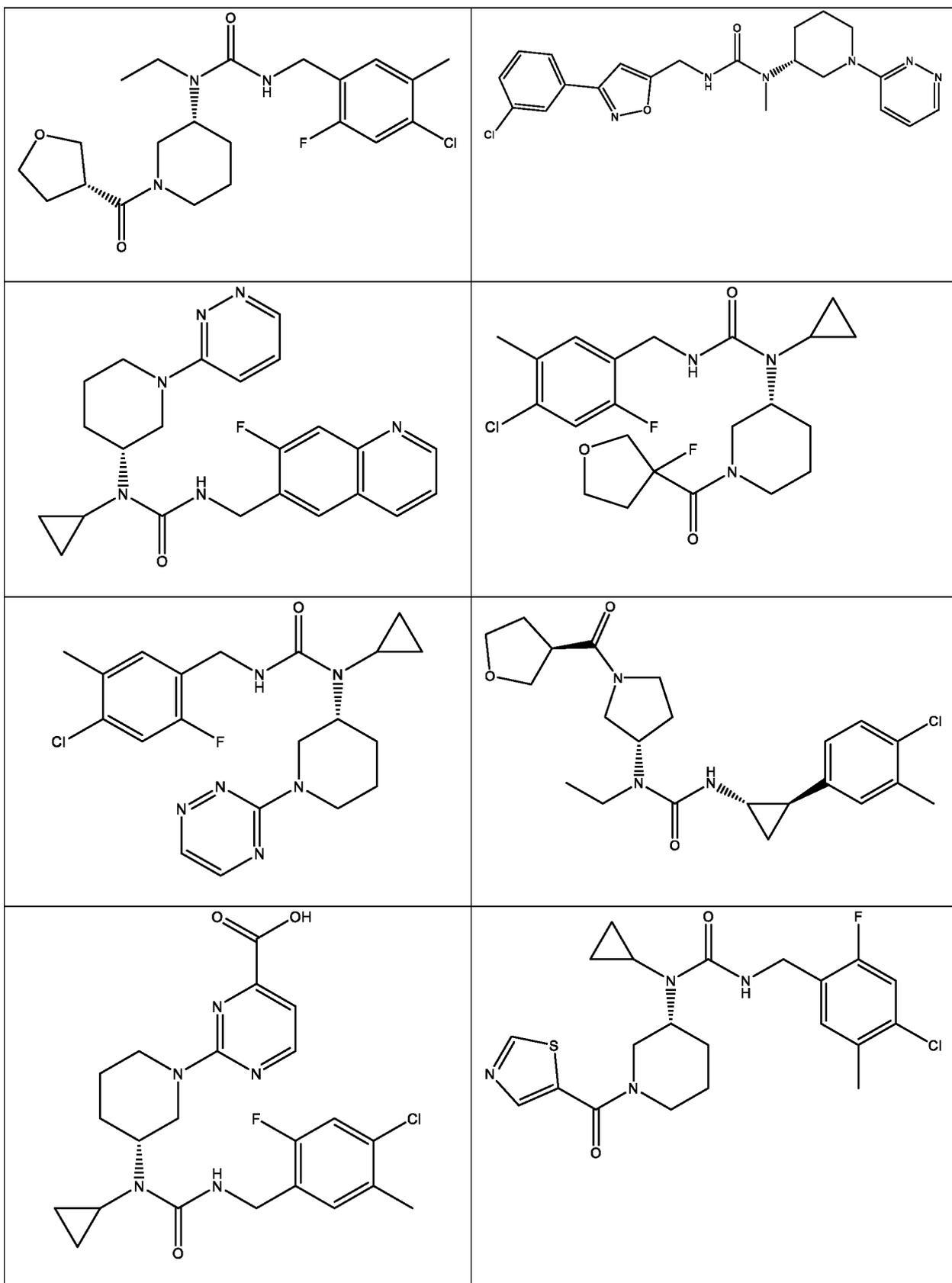
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из следующей таблицы 2:

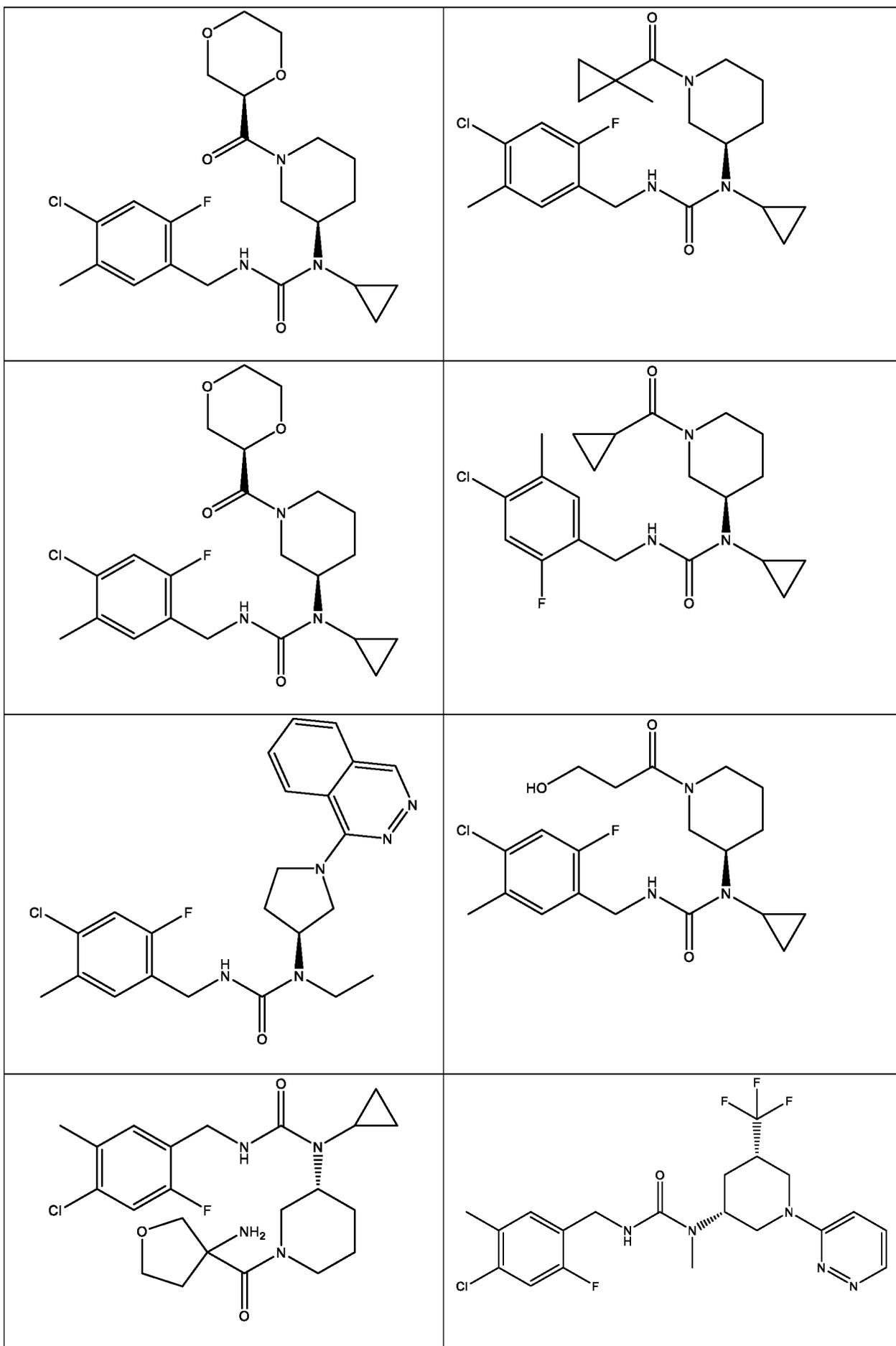
Таблица 2.

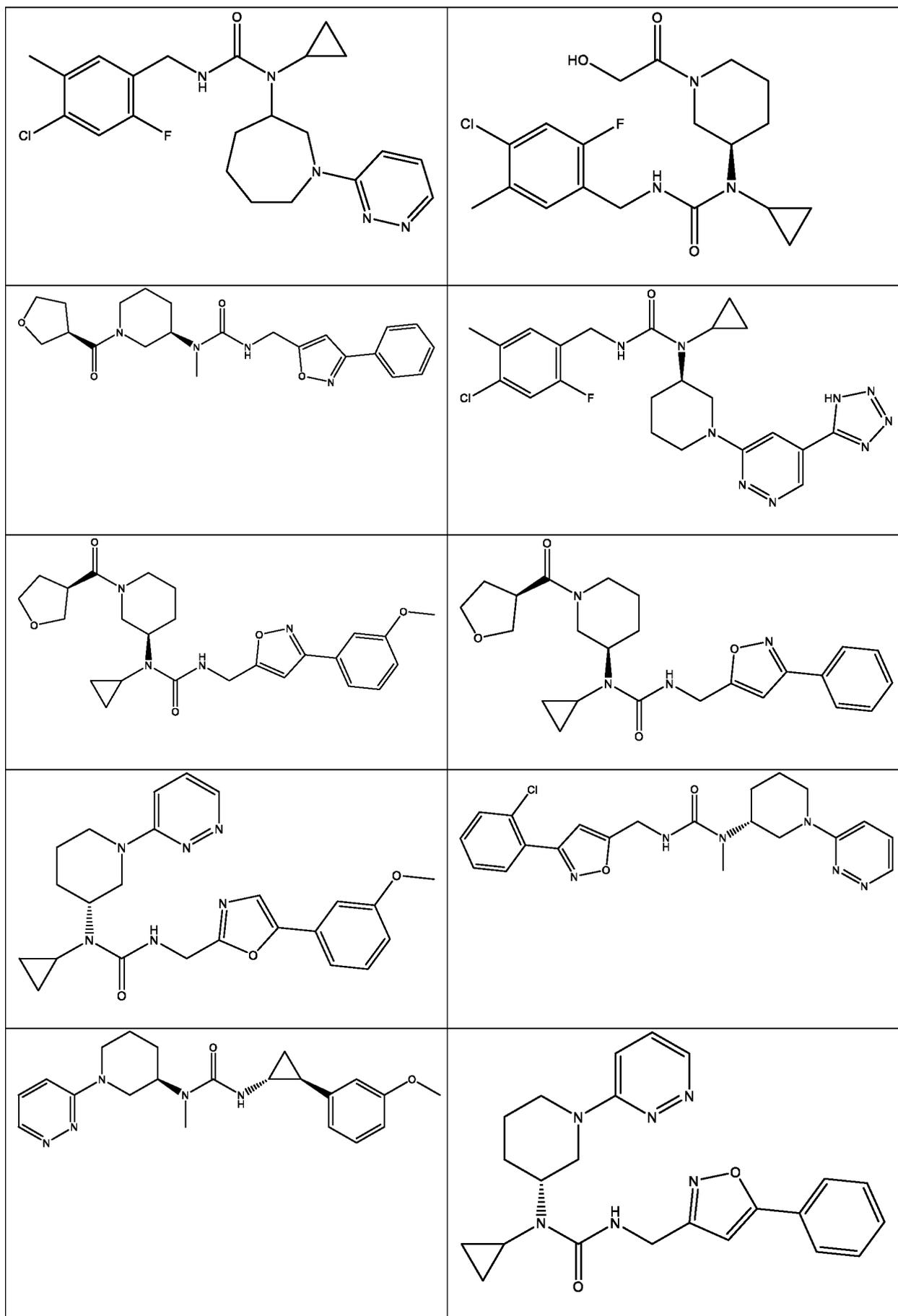


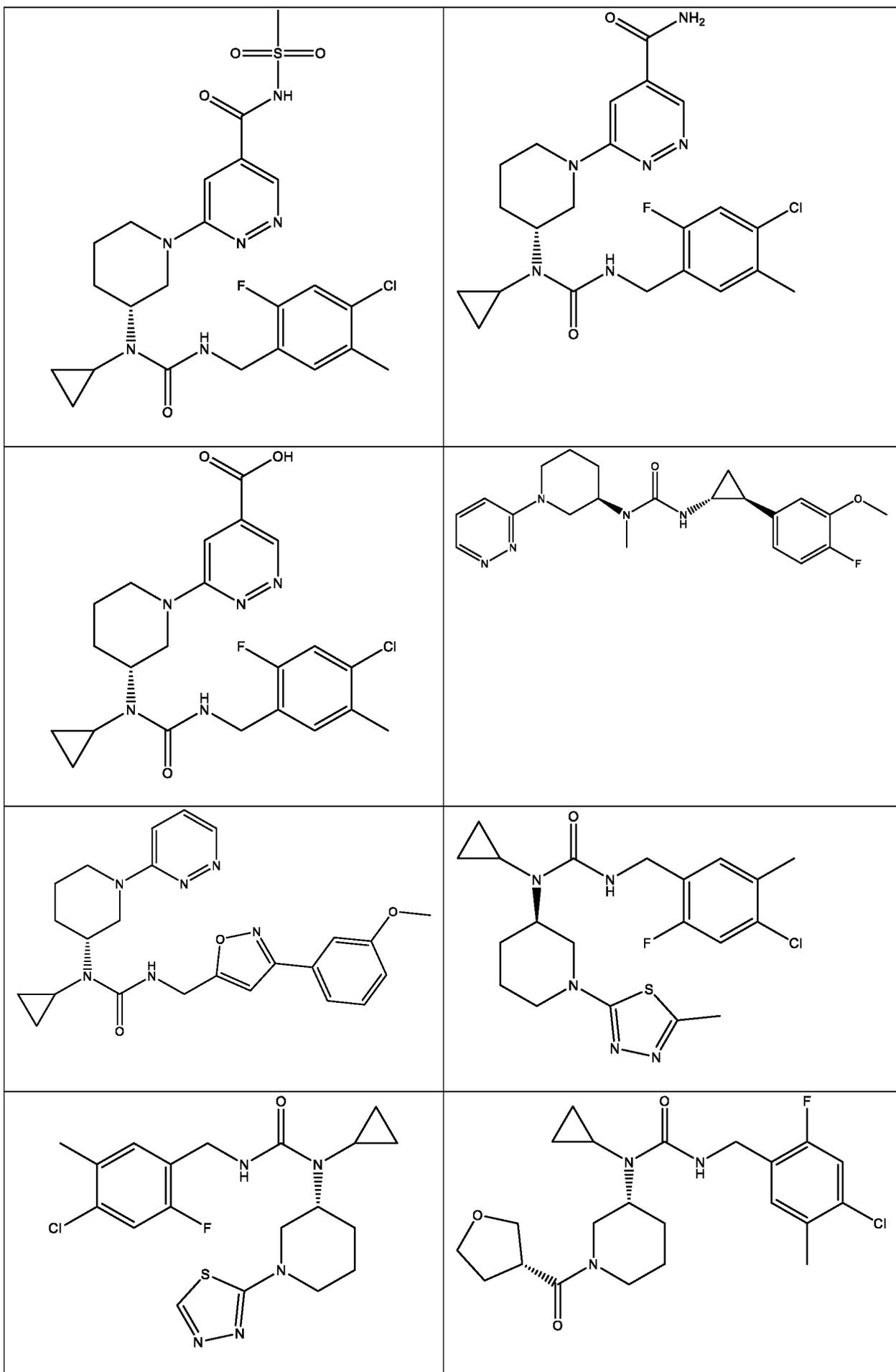


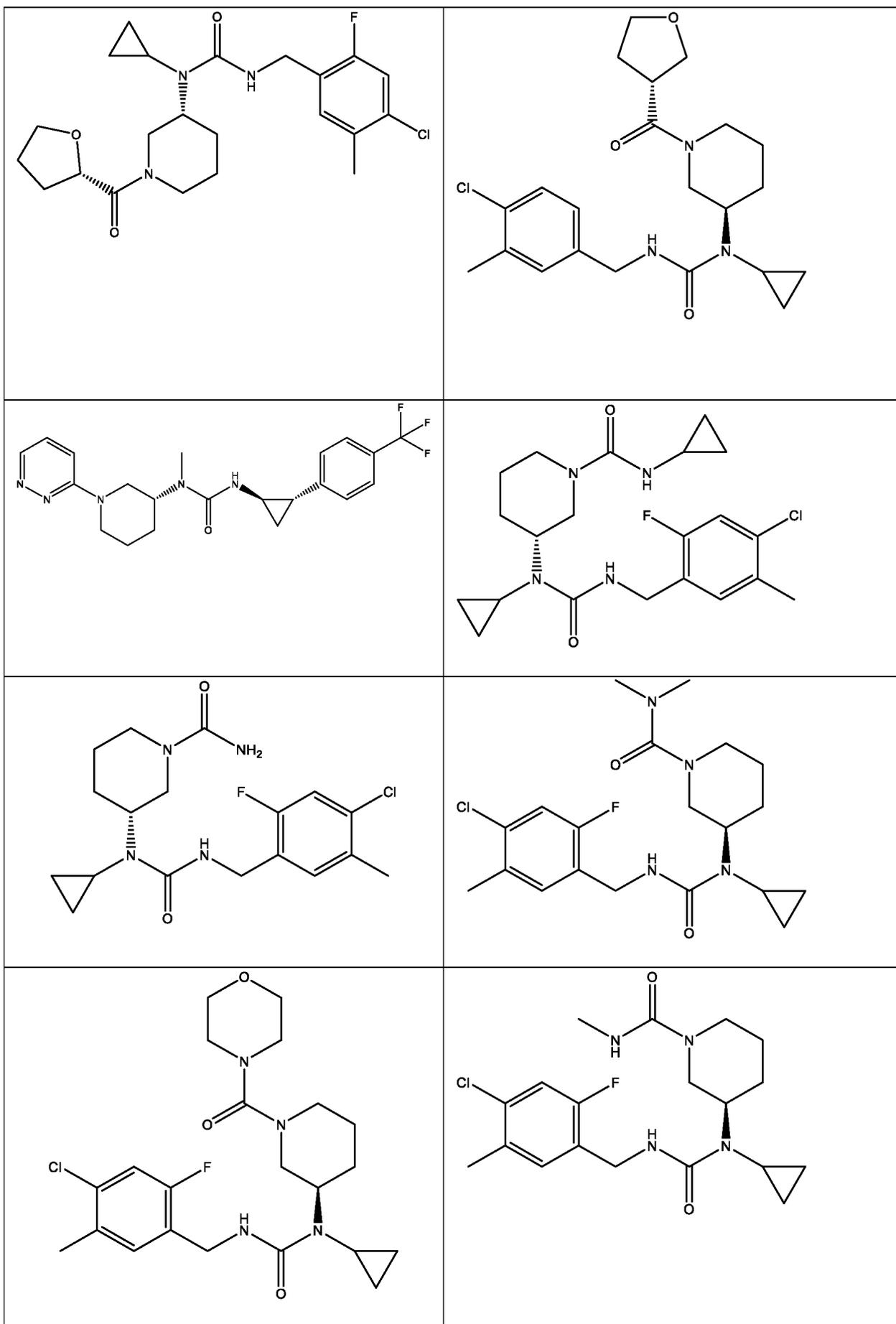


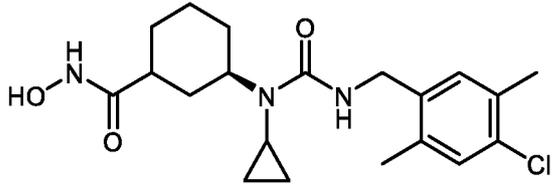
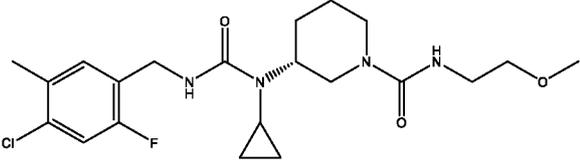
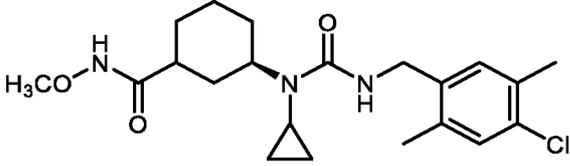
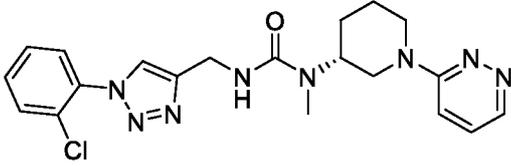
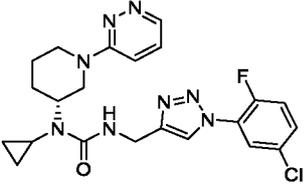
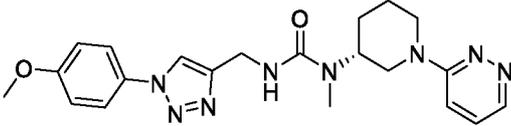
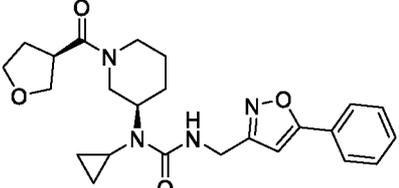
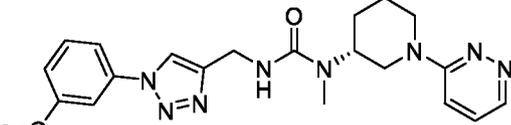
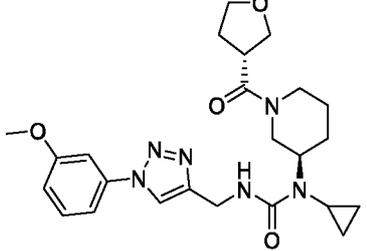
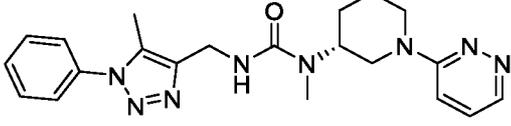
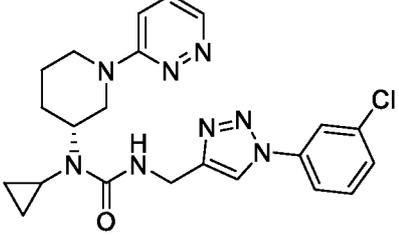
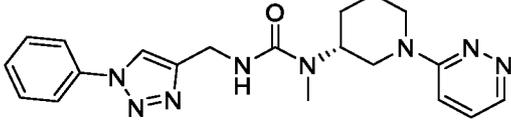
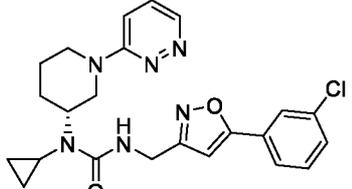
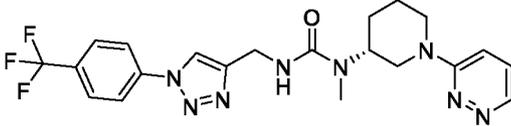








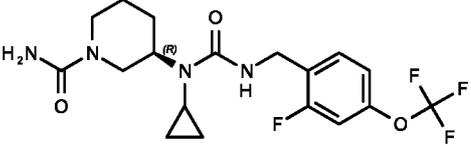
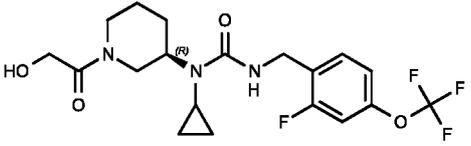
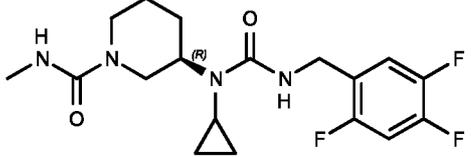
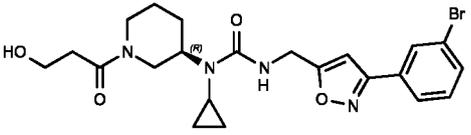
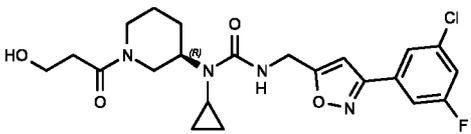
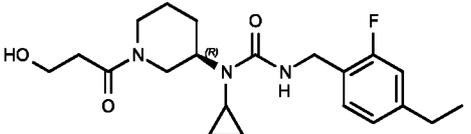
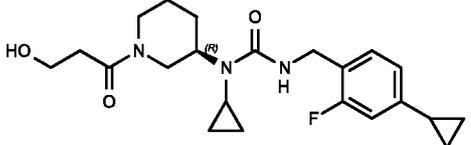
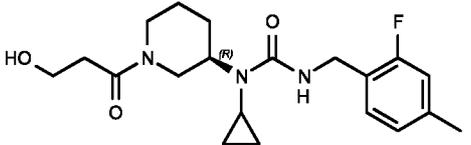


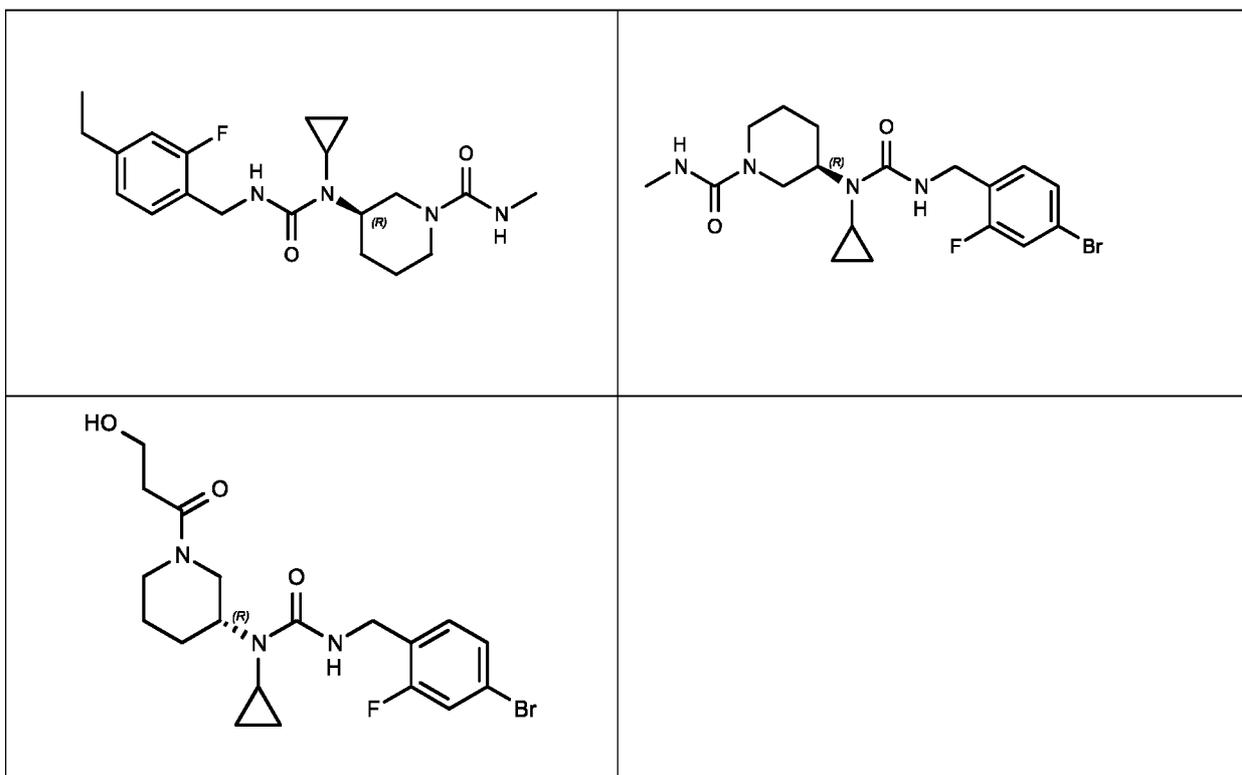
	
	
	
	
	
	
	

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из следующей таблицы

3:

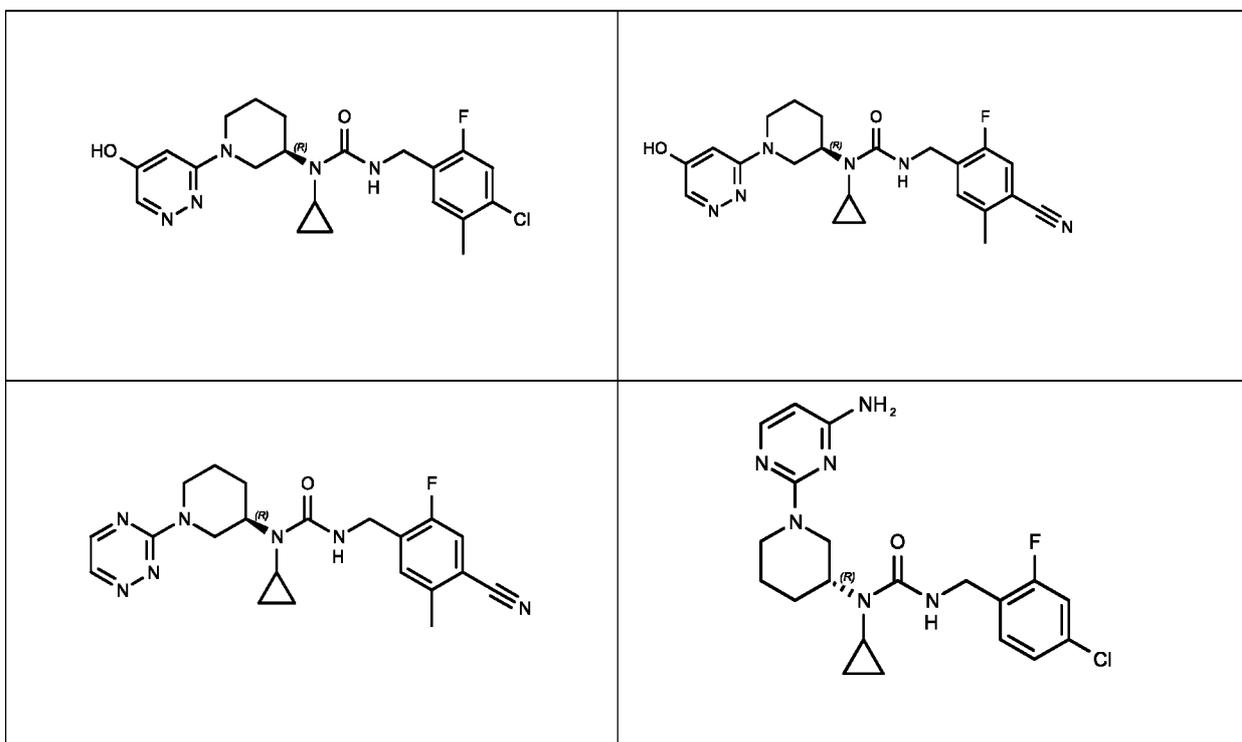
Таблица 3.

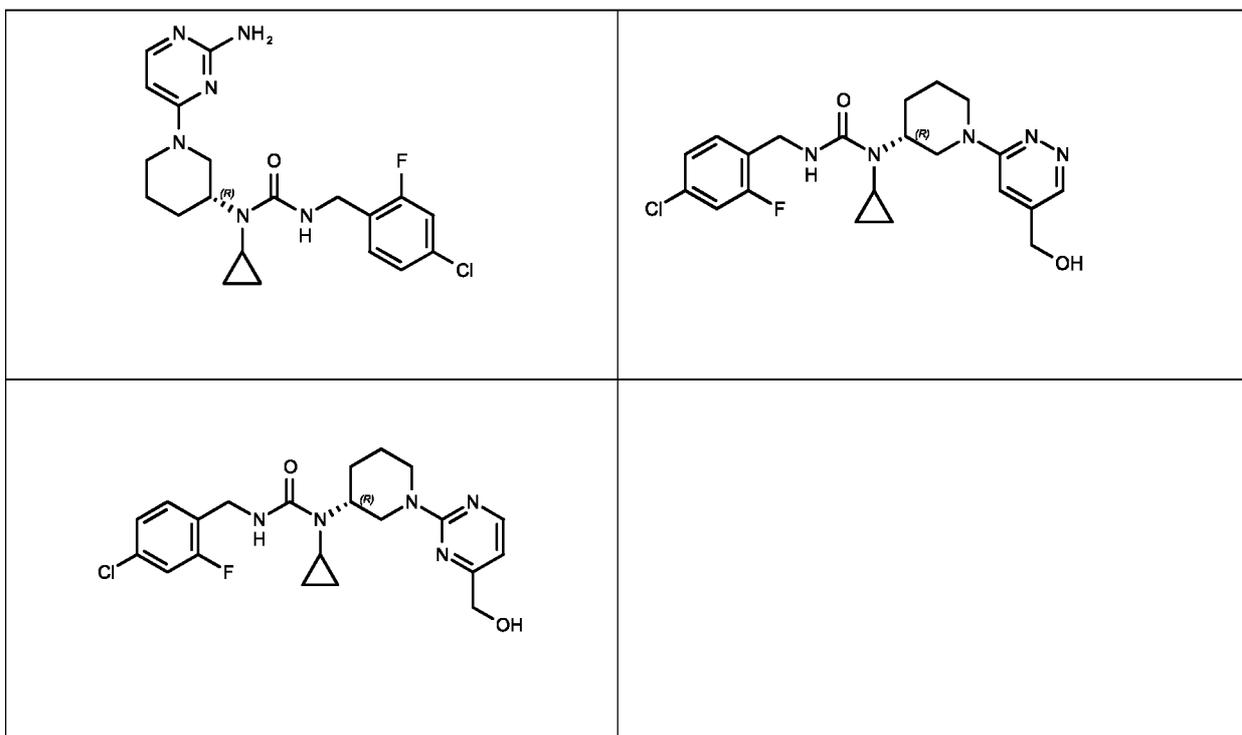
	
	
	
	



В некоторых вариантах осуществления соединения выбрано из следующей таблицы 4:

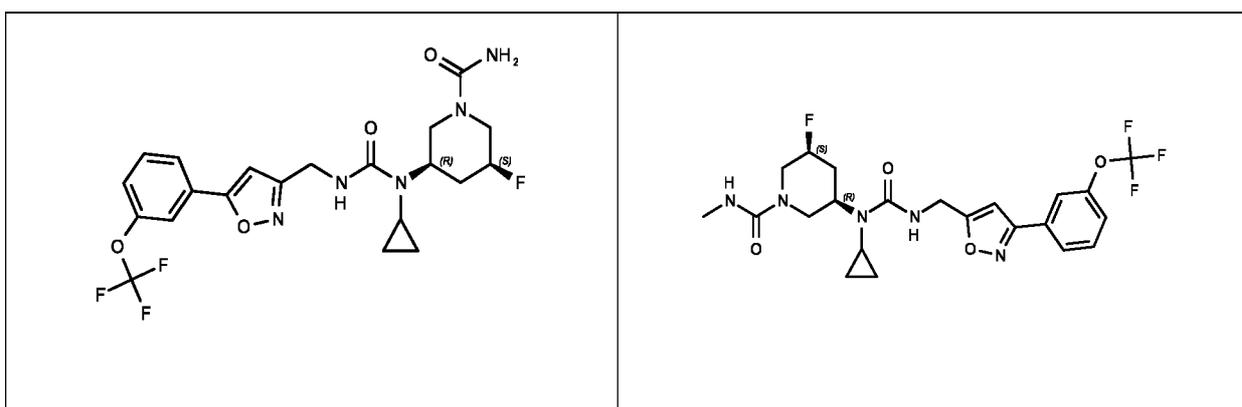
Таблица 4

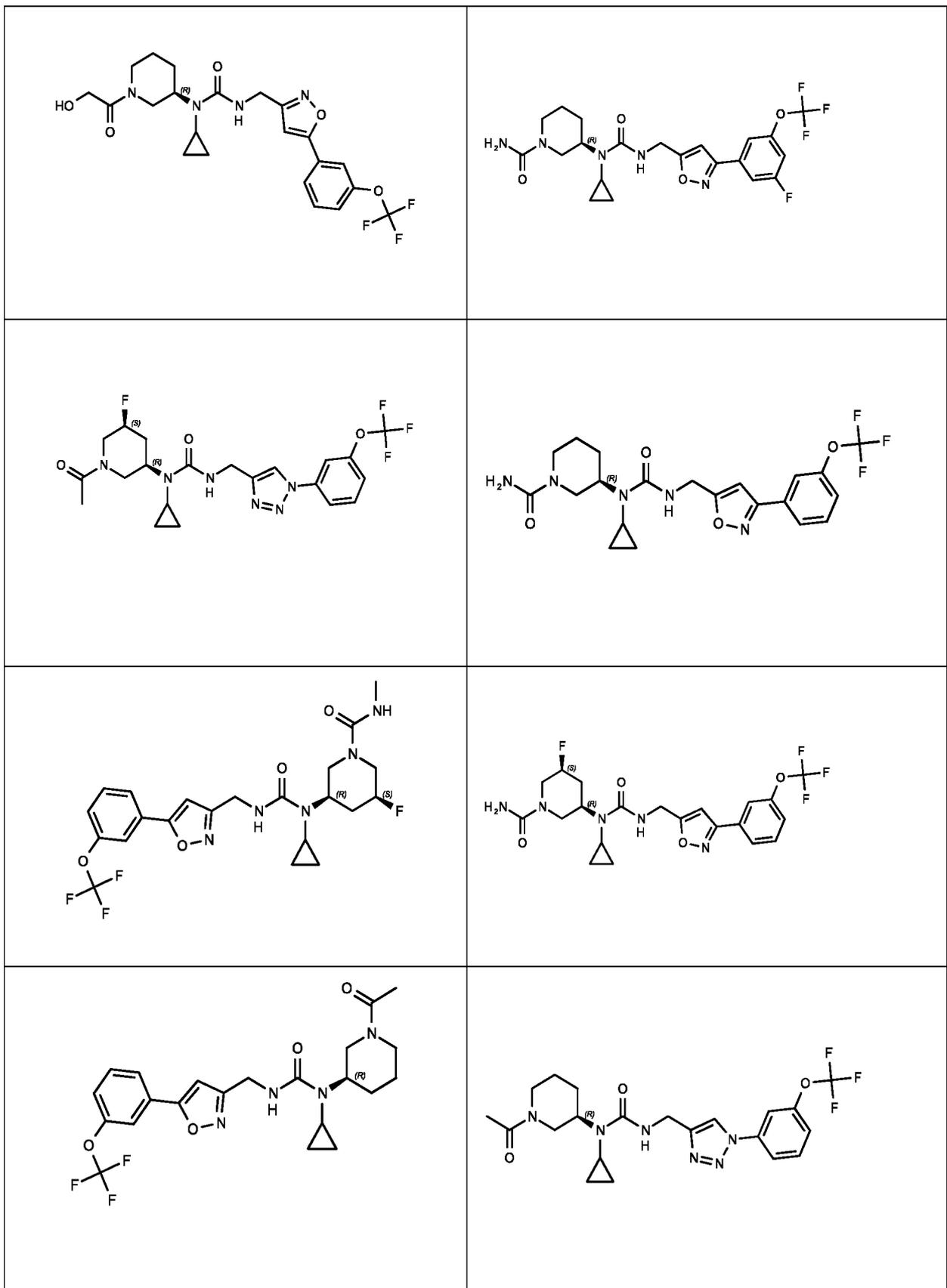


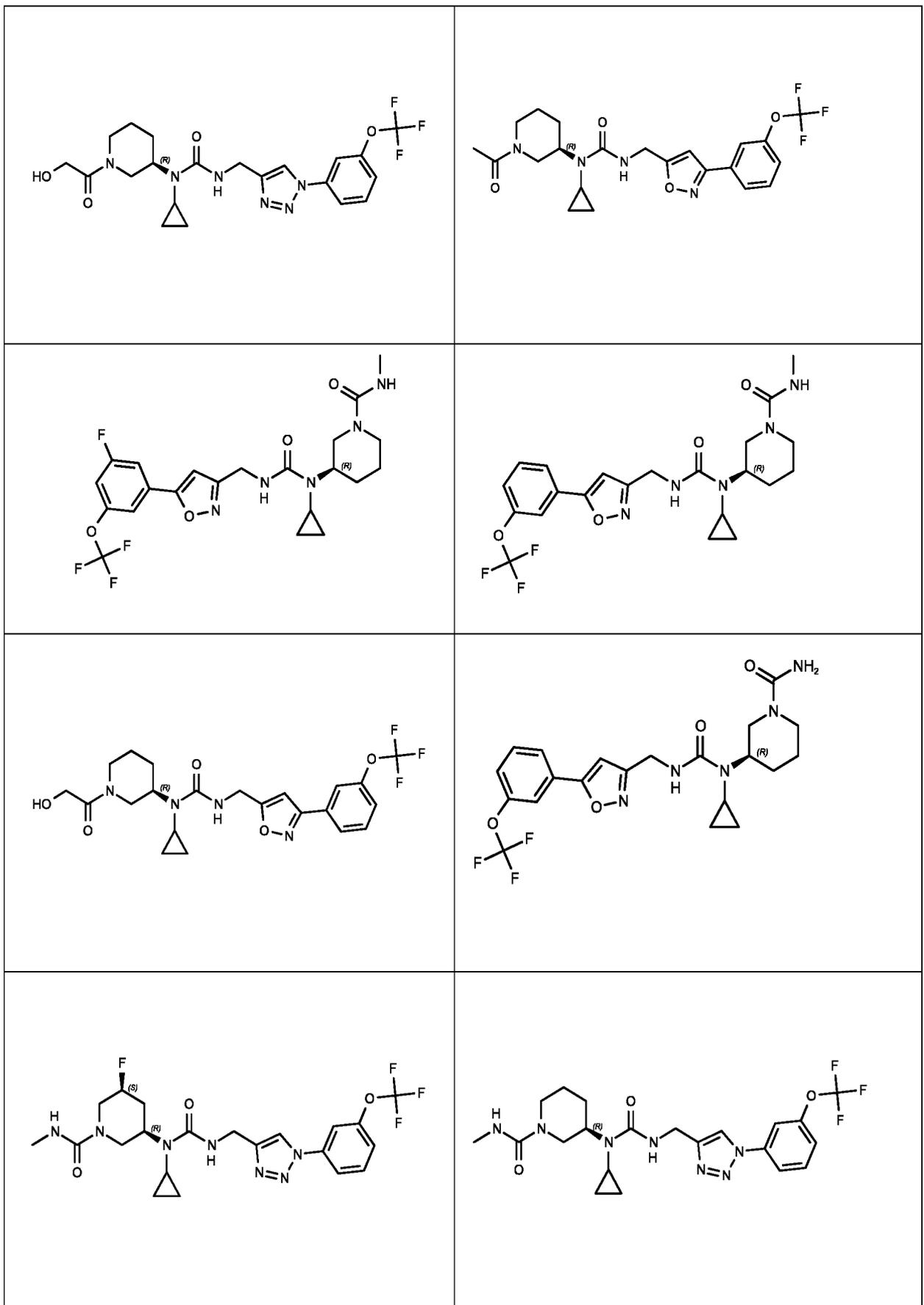


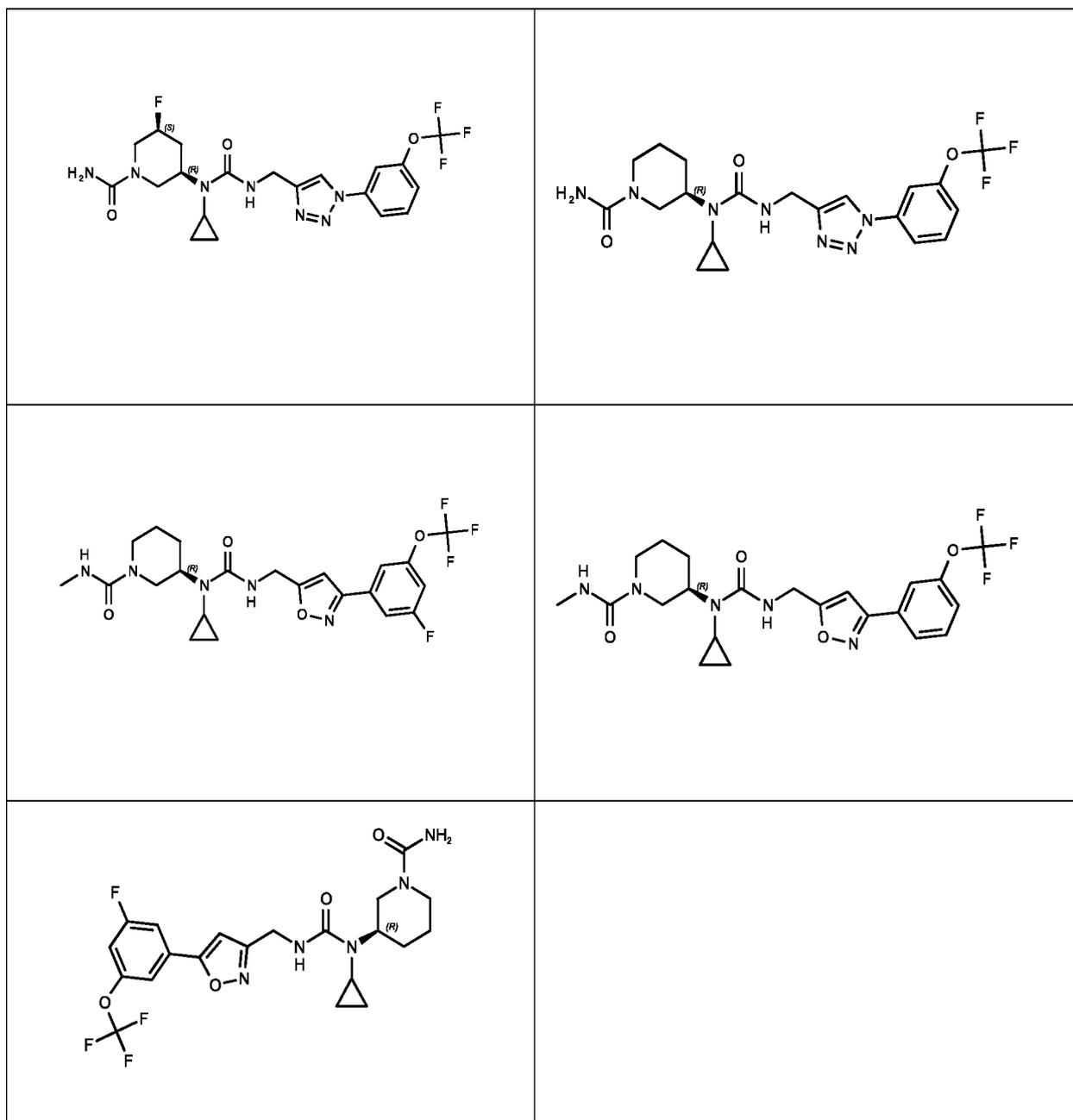
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из следующей таблицы 5:

Таблица 5









В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой атропоизомеры. Кроме того, если не указано иное, структуры, изображенные в настоящем документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более атомов, обогащенных изотопами. Например, соединения полученные путем замены водорода на дейтерий или тритий или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения полезны, например, в виде аналитических средств, в виде зондов в биологических анализах или в виде терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением. Например, в случае переменного R^1 , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил или $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил может быть должным образом дейтерирован (например, $-\text{CD}_3$, $-\text{OCD}_3$).

Любое соединение по настоящему изобретению также может быть мечено радиоактивным изотопом для приготовления радиофармацевтического средства.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Один аспект изобретения предлагает соединения, композиции и способы, применимые для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, связанного с аномальными уровнями аминокислот, путем модуляции транспорта SLC6A19.

Другой аспект изобретения относится к способам модулирования транспорта SLC6A19 у субъекта, нуждающегося в этом, включающих введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения или предотвращения заболевания или расстройства, связанного с генетическим дефектом фенилаланингидроксилазы у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

В других вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения или предотвращения фенилкетонурии у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

В других вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения или предотвращения гиперфенилаланинемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединение снижает системные уровни фенилаланина у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения или предотвращения тирозинемии (типа I, II или III) у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления соединение снижает системные уровни глицина у субъекта.

В других вариантах осуществления изобретение относится к способам лечения или предотвращения изовалериановой ацидемии, метилмалоновой ацидемии, пропионовой ацидемии, болезни кленового сиропа, дефицита DNAC12, расстройства цикла мочевины или гипераммониемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов соединение модулирует SLC6A19 у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов соединение

ингибирует SLC6A19 у субъекта.

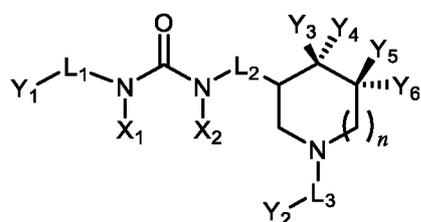
В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов соединение модулирует транспорт SLC6A19 у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов соединение ингибирует транспорт SLC6A19 у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления соединения снижает системные уровни аминокислоты у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов, где субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов млекопитающее представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов, соединение формулы (I) определяется как:



(I)

где:

n представляет собой 0, 1 или 2;

L_1 отсутствует или выбран из –алкил–, –гидроксиалкил–, –циклоалкил– и –гетероарил– CH_2 –;

L_2 отсутствует или является – CH_2 –;

L_3 отсутствует или является – $C(O)$ –;

X_1 и X_2 независимо выбраны из –H, алкила, галогеналкила, циклоалкила, алкилциклоалкила и гетероциклила; при условии, что X_1 и X_2 оба не представляют собой –H;

Y_1 выбран из арила и гетероарила;

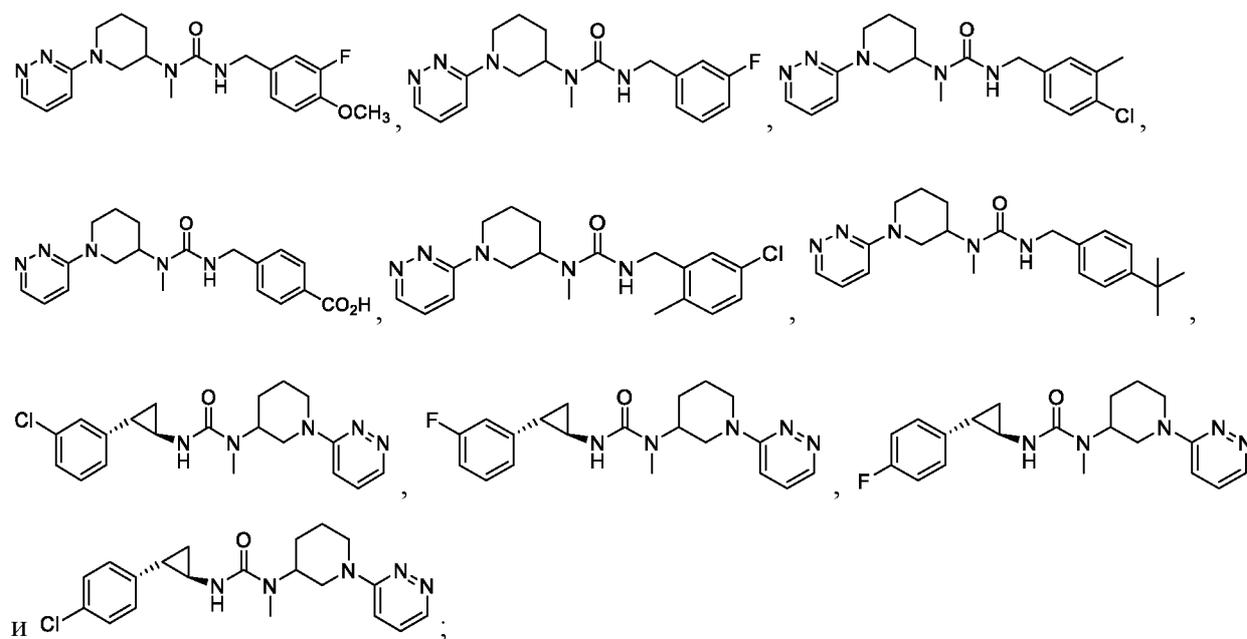
Y_2 выбран из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, гидроксиалкила, аралкила, гетаралкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, – $NH(Y_2')$ и – $N(Y_2'')$;

Y_2' выбран из –H, –OH, алкила, алкокси, алкоксиалкила и циклоалкила;

каждый Y_2'' представляет собой алкил, или оба случая, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5 или 6-членный гетероцикл;

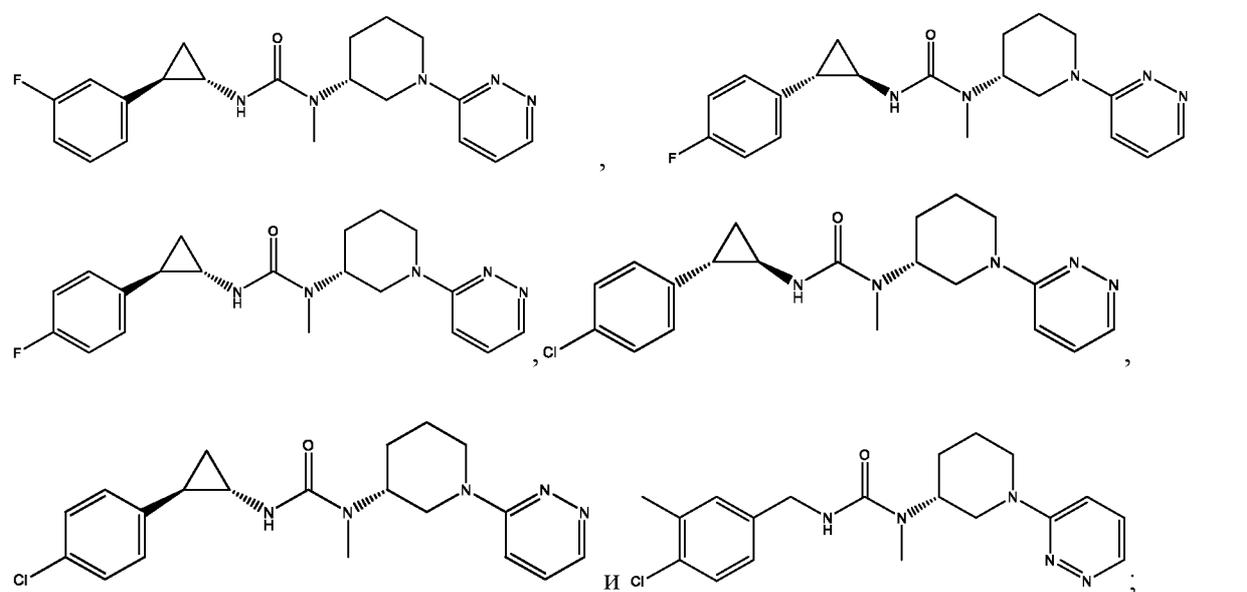
Y₃, Y₄, Y₅ и Y₆ независимо выбраны из –H, –OH, галогенида, алкила, галогеналкила и алкокси; при условии, что Y₃ и Y₄ или Y₅ и Y₆ оба не представляют собой –OH, или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов, соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов, соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов соединения выбрано из структуры любого из соединений, перечисленных в таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов соединения выбрано из структуры любого из соединений, перечисленных в таблице 2.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов соединения выбрано из структуры любого из соединений, перечисленных в таблице 3.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов, соединения выбрано из структуры любого из соединений, перечисленных в таблице 4.

В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых способов соединения выбрано из структуры любого из соединений, перечисленных в таблице 5.

Фармацевтические композиции, пути введения и дозирование

В определенных вариантах осуществления изобретение направлено на фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит множество соединений по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению дополнительно включает по меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство, отличное от соединения по данному изобретению. По меньшей мере одно дополнительное фармацевтически активное средство может представлять собой средство, пригодное для лечения ишемически-реперфузионного повреждения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены путем объединения одного или более соединений по настоящему изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и необязательно одним или более дополнительными фармацевтически активными средствами.

Как указано выше, «эффективное количество» относится к любому количеству, которого достаточно для достижения желаемого биологического эффекта. В сочетании с информацией, представленной в настоящем документе, путем выбора среди различных активных соединений и взвешивающих факторов, таких как эффективность, относительная биодоступность, масса тела пациента, тяжесть неблагоприятных побочных эффектов и способ введения, может быть спланирована эффективная схема профилактического или

терапевтического лечения, которая не вызывает значительной нежелательной токсичности и еще эффективна для лечения конкретного субъекта. Эффективное количество для любой конкретной заявки может варьироваться в зависимости от таких факторов, как заболевание или состояние, подлежащее лечению, конкретное вводимое соединение по настоящему изобретению, размер субъекта или тяжесть заболевания или состояния. Специалист в данной области техники может эмпирически определить эффективное количество конкретного соединения по настоящему изобретению и/или другого терапевтического средства, не нуждаясь в проведении ненужных экспериментов. Может быть использована максимальная доза, то есть самая высокая безопасная доза в соответствии с некоторым медицинским суждением. Многократные суточные дозы можно предусмотреть для достижения соответствующих системных уровней соединений. Соответствующие системные уровни можно определить, например, путем измерения пикового или замедленного уровня лекарственного средства в плазме пациента. Термины «доза» и «дозирование» применяются в данном документе взаимозаменяемо.

В определенных вариантах осуществления внутривенное введение соединения обычно может составлять от 0,1 мг/кг/сутки до 20 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления внутривенное введение соединения обычно может составлять от 0,1 мг/кг/сутки до 2 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления внутривенное введение соединения обычно может составлять от 0,5 мг/кг/сутки до 5 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления внутривенное введение соединения обычно может составлять от 1 мг/кг/сутки до 20 мг/кг/сутки. В одном варианте осуществления внутривенное введение соединения обычно может составлять от 1 мг/кг/сутки до 10 мг/кг/сутки.

Как правило, ежедневные пероральные дозы соединения для субъектов-людей составляют от около 0,01 миллиграмм/кг в сутки до 1000 миллиграмм/кг в сутки. Ожидается, что пероральные дозы в диапазоне от 0,5 до 50 миллиграмм/кг при одном или более введениях в сутки будут обеспечивать терапевтические результаты. Дозировка может быть соответствующим образом скорректирована для достижения желаемых уровней лекарственного средства, местного или системного, в зависимости от способа введения. Например, ожидается, что при внутривенном введении будет от одного порядка до более порядков меньшая доза в сутки. В случае, если ответ у субъекта недостаточен при таких дозах, даже более высокие дозы (или эффективные более высокие дозы с другим, более локализованным путем доставки) можно использовать в той степени, в какой это позволяет переносимость пациента. Многократные суточные дозы предусмотрены для достижения соответствующих системных уровней соединений.

Для любого соединения, описанного в данном документе терапевтически

эффективное количество может быть первоначально определено из моделей животных. Терапевтически эффективная доза также может быть определена на основе данных человека для соединений, которые были протестированы на людях, и для соединений, которые, как известно, проявляют аналогичную фармакологическую активность, таких как другие родственные активные средства. Более высокие дозы могут потребоваться для парентерального введения. Применяемую дозу можно корректировать в зависимости от относительной биодоступности и активности вводимого соединения. Корректировка дозы для достижения максимальной эффективности на основе описанных выше способов и других способов, хорошо известных специалистам в данной области, соответствует возможностям обычного специалиста в данной области.

Составы по изобретению можно вводить в виде фармацевтически приемлемых растворов, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферных средств, консервантов, совместимых носителей, адъювантов и необязательно других терапевтических ингредиентов.

Для применения в терапии эффективное количество соединения можно вводить субъекту любым способом, который доставляет соединение на желаемую поверхность. Введение фармацевтической композиции может быть осуществлено любым способом, известным специалисту в данной области. Пути введения включают без ограничения внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутрипузырный (в мочевиной пузырь), пероральный, подкожный, прямую инъекцию (например, в опухоль или абсцесс), слизистый (например, местно в глаз), ингаляцию и местное применение.

Для внутривенного и других парентеральных путей введения соединение по настоящему изобретению может быть составлено в виде лиофилизированного препарата, в виде лиофилизированного препарата липосомно-интеркалированного или инкапсулированного активного соединения, в виде липидного комплекса в водной суспензии или в виде солевого комплекса. Лيوфилизированные составы обычно восстанавливают в подходящем водном растворе, например, в стерильной воде или физиологическом растворе, незадолго до введения.

Для перорального введения соединения могут быть легко приготовлены путем комбинирования активного(-ых) соединения(-й) с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области техники. Такие носители позволяют составлять соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема субъектом, подлежащим лечению. Фармацевтические препараты для перорального применения можно получить в виде твердого вспомогательного вещества, необязательно

измельчая полученную смесь и обрабатывая смесь гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, при желании, для получения таблеток или ядер драже. Подходящими вспомогательными веществами являются, в частности, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидон (PVP). Если желательно, могут быть добавлены разрыхлители, такие как шитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Необязательно пероральные составы также могут быть составлены в солевом растворе или буферах, например, EDTA для нейтрализации внутренних кислотных состояний или могут вводиться без каких-либо носителей.

Также особенно рассматриваются пероральные лекарственные формы вышеуказанного компонента или компонентов. Компонент или компоненты могут быть химически модифицированы так, чтобы пероральная доставка производного была эффективной. Как правило, предполагаемая химическая модификация представляет собой присоединение по меньшей мере одного фрагмента к самой молекуле компонента, где указанный фрагмент позволяет (а) ингибировать кислотный гидролиз; и (b) поступать в кровоток из желудка или кишечника. Также желательным является повышение общей стабильности компонента или компонентов и увеличение времени циркуляции в организме. Примеры таких фрагментов включают: полиэтиленгликоль, сополимеры этиленгликоля и пропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон и полипролин. Abuchowski and Davis, «Soluble Polymer-Enzyme Adducts», In: *Enzymes as Drugs*, Hocenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, N.Y., pp. 367-383 (1981); Newmark et al., *J Appl Biochem* 4:185-9 (1982). Другие полимеры, которые можно использовать, представляют собой поли-1,3-диоксолан и поли-1,3,6-тиоксокан. Для фармацевтического применения, как указано выше, подходящими являются фрагменты полиэтиленгликоля.

Для компонента (или производного) местом высвобождения может быть желудок, тонкий кишечник (двенадцатиперстная кишка, тощая кишка или подвздошная кишка) или толстый кишечник. У специалиста в данной области техники есть доступные составы, которые не растворяются в желудке, а еще будут высвобождать материал в двенадцатиперстной кишке или в другом месте в кишечнике. Предпочтительно высвобождение позволяет избежать вредного воздействия желудочной среды либо за счет защиты соединения по настоящему изобретению (или производного), либо за счет

высвобождения биологически активного материала за пределы желудочной среды, такой как, кишечник.

Для обеспечения полной устойчивости к желудочному соку необходимо покрытие, непроницаемое по меньшей мере при pH 5,0. Примерами наиболее распространенных инертных ингредиентов, которые используются в качестве энтеросолюбильных покрытий, являются тримеллитат ацетата целлюлозы (САТ), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСР), НРМСР 50, НРМСР 55, фталат поливинилацетата (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, фталат ацетата целлюлозы (САР), Eudragit L, Eudragit S и шеллак. Эти покрытия можно использовать в виде смешанных пленок.

Покрытие или смесь покрытий также можно использовать на таблетках, которые не предназначены для защиты от желудочного сока. Это может включать сахарные покрытия или покрытия, которые делают таблетку легче для проглатывания. Капсулы могут состоять из твердой оболочки (такой как, желатиновая) для доставки сухого терапевтического средства (например, порошка); для жидких форм можно использовать мягкую желатиновую оболочку. Материалом оболочки крахмальных капсул может быть густой крахмал или другая съедобная бумага. Для пилюль, леденцов, формованных таблеток или растираемых таблеток можно использовать технологии грануляции влажной массы.

Терапевтическое средство может быть включено в состав в виде множества частиц в форме гранул или пеллет размером частиц около 1 мм. Состав материала для введения капсулы также может быть в виде порошка, слегка спрессованных пробок или даже в виде таблеток. Терапевтическое средство можно готовить путем прессования.

Все красители и ароматизаторы могут быть включены. Например, соединение по настоящему изобретению (или производное) можно составлять (например, путем инкапсуляции в липосомы или микросферы) и затем дополнительно содержать в съедобном продукте, таком как охлажденный напиток, содержащий красители и ароматизаторы.

Можно разбавить или увеличить объем терапевтического средства инертным материалом. Эти разбавители могут включать углеводы, особенно маннит, α -лактозу, безводную лактозу, целлюлозу, сахарозу, модифицированные декстраны и крахмал. Определенные неорганические соли также можно использовать в виде наполнителей, включая трифосфат кальция, карбонат магния и хлорид натрия. Некоторыми коммерчески доступными разбавителями являются Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress и Avicell.

Разрыхлители можно включать в состав терапевтического средства в виде твердой лекарственной формы. Материалы, используемые в качестве разрыхлителей, включают без ограничения крахмал, в том числе коммерческий разрыхлитель на основе крахмала Explotab. Все из гликолята крахмала натрия, Амберилита, натриевой соли

карбоксиметилцеллюлозы, ультрамилопектина, альгината натрия, желатина, апельсиновой корки, кислой карбоксиметилцеллюлозы, натуральной губки и бентонита можно использовать. Другой формой разрыхлителей являются нерастворимые катионообменные смолы. Порошкообразные камеди можно использовать в виде разрыхлителей и в виде связующих, а они могут включать порошкообразные камеди, такие как агар, карайя или трагакант. Альгиновая кислота и ее натриевая соль также используются как разрыхлители.

Связующие средства можно использовать для удержания терапевтического средства вместе с формированием твердой таблетки и они включают материалы из натуральных продуктов, таких как аравийская камедь, трагакант, крахмал и желатин. Другие включают метилцеллюлозу (МЦ), этилцеллюлозу (ЭЦ) и карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ). И поливинилпирролидон (ПВП), и гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) можно использовать в спиртовых растворах для гранулирования терапевтического средства.

Антифрикционное средство можно включать в состав терапевтического средства для предотвращения слипания в процессе составления. Смазочные препараты можно использовать в виде слоя между терапевтическим средством и стенкой матрицы, а они могут включать без ограничения стеариновую кислоту, включая ее соли магния и кальция, политетрафторэтилен (ПТФЭ), жидкий парафин, растительные масла и воски. Также можно использовать растворимые смазывающие материалы, такие как лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, полиэтиленгликоль различной молекулярной массы, Карбовакс 4000 и 6000.

Можно добавить глиданты, которые могут улучшать свойства текучести препарата при составлении и облегчать перегруппировку при прессовании. Глиданты могут включать крахмал, тальк, пирогенный диоксид кремния и гидратированный силикоалюминат.

Для облегчения растворения терапевтического средства в водной среде можно добавить поверхностно-активное вещество в виде смачивающего средства. Поверхностно-активные вещества могут включать анионные детергенты, такие как лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия и диоктилсульфонат натрия. Катионные детергенты, которые можно использовать, могут включать хлорид бензалкония и хлорид бензетония. Потенциальные неионогенные детергенты, которые можно включать в состав в виде поверхностно-активных веществ, включают лауромакрогол 400, полиоксилстеарат 40, полиоксиэтиленовое гидрогенизированное касторовое масло 10, 50 и 60, моностеарат глицерина, полисорбат 40, 60, 65 и 80, эфир сахарозы и жирной кислоты, метилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Эти поверхностно-активные вещества могут присутствовать в составе соединения по настоящему изобретению или производного либо отдельно, либо в виде смеси в различных соотношениях.

Фармацевтические препараты, которые можно применять перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения можно растворять или суспендировать в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, можно добавлять стабилизаторы. Микросферы, составленные для перорального введения, тоже можно использовать. Такие микросферы хорошо определены в данной области техники. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения.

Для трансбуккального введения композиции могут иметь форму таблеток или пастилок, приготовленных обычным способом.

Для местного введения соединение можно составить в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т. п., как хорошо известно в данной области. Системные составы включают препараты, предназначенные для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, а также препараты, предназначенные для трансдермального, трансмукозального, перорального или легочного введения.

Для введения путем ингаляции соединения для использования по данному изобретению удобно доставлять в форме аэрозольного спрея из упаковок под давлением или распылителя с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единицу дозы можно определять путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи из, например, желатина для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошкообразную смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Также в настоящем документе рассматривается легочная доставка соединений, раскрытых в настоящем документе (или их солей). Соединение доставляется в легкие млекопитающего при вдыхании и попадает через эпителиальную выстилку легких в кровотоки. Другие отчеты о вдыхаемых молекулах включают Adjei et al., *Pharm Res* 7:565-569 (1990); Adjei et al., *Int J Pharmaceutics* 63:135-144 (1990) (ацетат лейпролида); Braquet et al., *J Cardiovasc Pharmacol* 13(suppl. 5):143-146 (1989) (эндотелин-1); Hubbard et al., *Annal*

Int Med 3:206-212 (1989) (α 1-антитрипсин); Smith et al., 1989, *J Clin Invest* 84:1145-1146 (α -1-протеиназа); Oswein et al., 1990, «Aerosolization of Proteins», Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (рекомбинантный гормон роста человека); Debs et al., 1988, *J Immunol* 140:3482-3488 (интерферон-гамма и фактор некроза опухоли альфа) и Platz et al., патент США № 5,284,656 (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; включено посредством ссылки). Способ и композиция для легочной доставки лекарственных средств системного действия описаны в патенте США № 5,451,569 (включенном посредством ссылки), выданном 19 сентября 1995 г. Wong et al.

Предусматривается использование в практике настоящего изобретения широкого спектра механических устройств, предназначенных для легочной доставки терапевтических продуктов, включая без ограничения небулайзеры, дозированные ингаляторы и порошковые ингаляторы, все из которых известны специалистам в данной области.

Некоторые конкретные примеры коммерчески доступных устройств, подходящих для практического применения настоящего изобретения, представляют собой распылитель Ultravent, производимый компанией Mallinckrodt, Inc., Сент-Луис, штат Миссури; небулайзер Acorn II производства Marquest Medical Products, Englewood, Colo.; дозирующий ингалятор Ventolin производства Glaxo Inc., Research Triangle Park, Северная Каролина; и порошковый ингалятор Spinhaler производства Fisons Corp., Бедфорд, Массачусетс.

Всем таким устройствам требуется использование составов, подходящих для дозирования соединений по настоящему изобретению. Как правило, каждый состав является специфичным для типа используемого устройства и может включать использование соответствующего материала пропеллента в дополнение к обычным разбавителям, адьювантам и/или носителям, пригодным в терапии. Также предполагается использование липосом, микрокапсул или микросфер, комплексов включения или других типов носителей. Химически модифицированное соединение по настоящему изобретению также можно приготовить в различных составах в зависимости от типа химической модификации или типа применяемого устройства.

Составы, подходящие для использования с небулайзером, либо струйным, либо ультразвуковым, обычно содержат соединение по настоящему изобретению (или его производное), растворенное в воде в концентрации от около 0,1 до 25 мг биологически активного соединения по настоящему изобретению на мл раствора. Состав также может включать буфер и простой сахар (например, для стабилизации ингибитора и регулирования

осмотического давления). Состав небулайзера также может содержать поверхностно-активное вещество для уменьшения или предотвращения поверхностно-индуцированной агрегации соединения по настоящему изобретению, вызванную распылением раствора при формировании аэрозоля.

Составы для использования с устройством для дозированного ингалятора обычно содержат мелкоизмельченный порошок, содержащий соединение по настоящему изобретению (или его производное), суспендированное в пропелленте с помощью поверхностно-активного вещества. Пропеллентом может быть любой обычный материал, применяемый для этой цели, такой как хлорфторуглерод, гидрохлорфторуглерод, гидрофторуглерод или углеводород, включающий трихлорфторметан, дихлордифторметан, дихлортетрафторэтанол и 1,1,1,2-тетрафторэтан или их комбинации. Подходящие поверхностно-активные вещества включают сорбитантриолеат и соевый лецитин. Олеиновая кислота также может быть полезна в виде поверхностно-активного вещества.

Составы для дозирования из устройства для порошковых ингаляторов будут содержать мелкоизмельченный сухой порошок, содержащий соединение по настоящему изобретению (или производное), а также могут включать объемообразующее средство, такое как лактоза, сорбит, сахароза или маннит, в количествах, которые облегчают диспергирование порошка из устройства, например, от 50 до 90 % по массе состава. Соединение по настоящему изобретению (или производное) должно быть преимущественно приготовлено в порошкообразной форме со средним размером частиц менее 10 микрометров (μm), наиболее предпочтительно от 0,5 до 5 μm , для наиболее эффективной доставки глубоко в легкие.

Назальная доставка фармацевтической композиции настоящего изобретения также предусмотрена. Назальная доставка позволяет попадать фармацевтической композиции по настоящему изобретению в кровоток непосредственно после введения терапевтического препарата в нос без необходимости отложения продукта в легких. Композиции для назальной доставки включают препараты с декстраном или циклодекстраном.

Для назального введения пригодным устройством является небольшая твердая бутылка, к которой прикреплен распылитель для дозирования дозы. В одном варианте осуществления дозированная доза доставляется путем втягивания раствора фармацевтической композиции по настоящему изобретению в камеру определенного объема, при этом камера имеет отверстие, измеренное для аэрозолирования и распыления состава путем формирования струи при сжатии жидкости в камере. Камера сжимается для введения фармацевтической композиции настоящего изобретения. В конкретном варианте осуществления камера представляет собой поршневую конструкцию. Такие устройства

являются коммерчески доступными.

В качестве альтернативы используется пластиковая легкосжимаемая бутылка с апертурой или отверстием такого размера, чтоб распылять аэрозольный состав путем формирования брызг при сдавливании. Отверстие обычно находится в верху бутылки, а верх обычно суженый, чтобы частично входить в носовые ходы для эффективного введения аэрозольного состава. Предпочтительно назальный ингалятор будет обеспечивать дозированное количество аэрозольного состава для введения отмеренной дозы лекарственного средства.

Соединения, когда желательно доставлять их системно, могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в стандартной дозированной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать формулирующие средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии активных соединений можно приготовить в виде подходящих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или вещества, которые повышают растворимость соединений, для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

В альтернативном варианте активные соединения можно представить в виде порошка для смешивания с подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед использованием.

Указанные соединения также можно приготовить в виде ректальных или вагинальных композиций, таких как суппозитории или ретенционные клизмы, например, содержащие обычные основы для суппозиториев, такие как масло какао или другие глицериды.

В дополнение к составам, описанным выше, соединение также может быть составлено в виде депо-препарата. Такие составы пролонгированного действия могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в

виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Фармацевтические композиции также могут содержать подходящие твердые или гелевые носители или вспомогательные вещества. Примеры таких носителей или вспомогательных веществ включают без ограничения карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

Подходящие формы жидких или твердых фармацевтических препаратов представляют собой, например, водные или солевые растворы для ингаляции, микроинкапсулированные, инкохлеированные, покрытые микроскопическими частицами золота, содержащиеся в липосомах, распыляемые аэрозоли, гранулы для имплантации в кожу или высушенные на остром предмете для втирания в кожу. Фармацевтические композиции также включают гранулы, порошки, таблетки, таблетки с покрытием, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или препараты с пролонгированным высвобождением активных соединений, при приготовлении которых обычно используют вспомогательные вещества и добавки и/или вспомогательные средства, такие как разрыхлители, связующие, покрывающие средства, средства, способствующие набуханию, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители или солюбилизаторы, как описано выше. Фармацевтические композиции подходят для использования в различных системах доставки лекарственных средств. Краткий обзор способов доставки лекарственных средств см. Langer R, *Science* 249:1527-33 (1990).

Соединение по настоящему изобретению и необязательно другие терапевтические средства можно вводить *как таковые* (в чистом виде) или в форме фармацевтически приемлемая соль или сокристалла. При использовании в медицине соли или сокристаллы должны быть фармацевтически приемлемыми, но нефармацевтически приемлемые соли или сокристаллы можно использовать для получения их фармацевтически приемлемых солей или сокристаллов. Такие соли включают без ограничения соли, приготовленные из следующих кислот: соляной, бромистоводородной, серной, азотной, фосфорной, малеиновой, уксусной, салициловой, п-толуолсульфоновой, винной, лимонной, метансульфоновой, муравьиной, малоновой, янтарной, нафталин-2-сульфоновой и бензолсульфоновой. Также такие соли можно приготовить в виде солей щелочных металлов или щелочноземельных металлов, таких как натриевые, калиевые или кальциевые соли группы карбоновой кислоты.

Подходящие буферные средства включают: уксусную кислоту и ее соль (1–2 % масс./об.); лимонную кислоту и соль (1–3 % масс./об.); борную кислоту и соль (0,5–2,5 %

масс./об.); и фосфорную кислоту и соль (0,8–2 % масс./об.). Подходящие консерванты включают хлорид бензалкония (0,003–0,03 % масс./об.); хлорбутанол (0,3–0,9 % масс./об.); парабены (0,01–0,25 % масс./об.) и тимеросал (0,004–0,02 % масс./об.).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат эффективное количество соединения, как описано в данном документе, и необязательно терапевтические средства, включенные в фармацевтически приемлемый носитель. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает один или более совместимых твердых или жидких наполнителей, разбавителей или инкапсулирующих веществ, подходящих для введения человеку или другому позвоночному животному. Термин «носитель» означает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым активный ингредиент комбинируется для облегчения применения. Компоненты фармацевтических композиций также можно смешивать с соединениями по настоящему изобретению и друг с другом таким образом, чтобы не возникало взаимодействия, которое существенно ухудшило бы желаемую фармацевтическую эффективность.

Терапевтическое(-ие) средство(-а), включая, в частности, без ограничения соединения по настоящему изобретению, может быть предоставлено в виде частиц. Используемый в данном документе термин «частицы» означает наночастицы или микрочастицы (или в некоторых случаях более крупные частицы), которые могут полностью или частично состоять из соединения по настоящему изобретению или другого терапевтического средства, как описано в данном документе. Частицы могут содержать терапевтическое(-ие) средство(-а) в ядре, окруженном оболочкой, включая без ограничения кишечнорастворимую оболочку. Терапевтическое(-ие) средство(-а) также можно диспергировать в частицах. Терапевтическое(-ие) средство(-а) также можно абсорбировать в частицах. Частицы могут иметь кинетику высвобождения любого порядка, включая высвобождение нулевого порядка, высвобождение первого порядка, высвобождение второго порядка, отсроченное высвобождение, пролонгированное высвобождение, немедленное высвобождение и любую их комбинацию и т. п. Частица может включать, в дополнение к терапевтическому(-им) средству(-ам), любой из тех материалов, обычно используемых в области фармации и медицины, включая без ограничения разрушаемый, неразлагаемый, биоразлагаемый или небiorазлагаемый материал или их комбинации. Частицы могут быть микрокапсулами, которые содержат соединение по настоящему изобретению в растворе или в полутвердом состоянии. Частицы могут быть практически любой формы.

Как биоразлагаемые, так и биоразлагаемые полимерные материалы можно использовать при производстве частиц для доставки терапевтического(-их)

средства(средств). Такие полимеры могут быть природными или синтетическими полимерами. Полимер выбран на основе периода времени, в течение которого высвобождение является желательным. Биоадгезивные полимеры, представляющие особый интерес, включают биоразлагаемые гидрогели, описанные у Sawhney H S et al. (1993) *Macromolecules* 26:581-7, идеи которых включены в данный документ. К ним относятся полигиалуроновые кислоты, казеин, желатин, глютин, полиангидриды, полиакриловая кислота, альгинат, хитозан, поли(метилметакрилат), поли(этилметакрилат), поли(бутилметакрилат), поли(изобутилметакрилат), поли(гексилметакрилат), поли(изодецилметакрилат), поли(лаурилметакрилат), поли(фенилметакрилат), поли(метилакрилат), поли(изопропилакрилат), поли(изобутилакрилат) и поли(октадецилакрилат).

Терапевтическое(-ие) средство(-а) можно содержать в системах с контролируемым высвобождением. Термин «контролируемое высвобождение» предназначен для обозначения любого состава, содержащего лекарственное средство, в котором способ и профиль высвобождения лекарственного средства из состава находятся под управлением. Это относится к составам с немедленным высвобождением, а также к составам с не немедленным высвобождением, причем составы с не немедленным высвобождением включают без ограничения составы с замедленным высвобождением и отсроченным высвобождением. Термин «замедленное высвобождение» (также упомянутый как «продолгованное высвобождение») используется в его обычном смысле для обозначения состава лекарственного средства, который обеспечивает постепенное высвобождение лекарственного средства в течение длительного периода времени и который предпочтительно, хотя и не обязательно, приводит к практически постоянным уровням лекарственного средства в крови в течение длительного периода времени. Термин «отсроченное высвобождение» используется в его обычном смысле для обозначения состава лекарственного средства, в котором существует временная задержка между введением состава и высвобождением из него лекарственного средства. «Отсроченное высвобождение» может включать или не включать постепенное высвобождение лекарственного средства в течение длительного периода времени и, таким образом, может отсутствовать или присутствовать «замедленное высвобождение».

Использование имплантата длительного действия с замедленным высвобождением может быть особенно подходящим для лечения хронических состояний. «Долгосрочное» высвобождение, используемое в данном документе, означает, что имплантат сконструирован и приспособлен для доставки терапевтических уровней активного ингредиента в течение по меньшей мере 7 дней, а предпочтительно 30–60 дней.

Долгосрочные имплантаты с замедленным высвобождением хорошо известны специалистам в данной области техники и включают некоторые из описанных выше систем высвобождения.

Специалисту обычной квалификации в соответствующих областях техники будет понятно, что другие подходящие модификации и адаптации в отношении композиций и способов, описанных в данном документе, легко видны из описания изобретения, содержащегося в данном документе, в свете информации, известной обычному специалисту, и могут быть сделаны без отступления от объема изобретения или его любого варианта осуществления. После подробного описания настоящего изобретения, оно также будет более четко понято путем рассмотрения следующих примеров, которые включены в настоящий документ только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения данного изобретения.

ПРИМЕРЫ

Изобретение будет дополнительно описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем изобретения, описанный в формуле изобретения.

Пример 1: Анализ транспорта изолейцина SLC6A19

Генерация и поддержание клеточной линии

Клеточная линия Flp-In™ T-REx™ 293 была приобретена у Thermo Fisher Scientific. Эту линию использовали для создания стабильной клеточной линии, индуцибельно экспрессирующей человеческий SLC6A19 с С-концевой меткой V5 и стабильно экспрессирующей человеческий TMEM27 (также известный как Collectrin) с С-концевой меткой мус-DDK. Стабильная клеточная линия генерировали путем трансфекции плазмид, кодирующих SLC6A19 и TMEM27, с помощью стандартных протоколов с последующим отбором антибиотиков. Стабильные клетки поддерживали в среде DMEM/F12 с добавлением глутамакса, 10 % эмбриональной бычьей сыворотки, 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 200 мкг/мл гигромицина, 10 мкг/мл бластицидина и 300 мкг/мл неомицина (Thermo Fisher).

Анализ: анализ транспорта изолейцина в 96-луночном формате

Стабильные клеточные линии высевали с плотностью 35000 клеток на лунку в 96-луночных планшетах, покрытых поли-D-лизином, обработанных клеточной культурой, в день 0. В день 1 экспрессию SLC6A19 индуцировали путем дозирования тетрациклина в конечной концентрации 1 мкг/мл с использованием цифрового дозатора Tecan D300e. На

день 2 проводили анализ транспорта. Среду удаляли из планшета с помощью настройки GentleSpin центробежной Blue Washer (Blue Cat Bio), а клетки промывали 175 мкл раствором для визуализации живых клеток (Thermo Fisher) с помощью Blue Washer. После промывки клетки обрабатывали 70 мкл ДМСО, положительного контроля или соединения, разведенного в буфере Кребса (140 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 2,5 мМ CaCl₂, 1,2 мМ MgCl₂, 11 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, pH 7,4) при комнатной температуре. Через 20-60 минут добавляли 30 мкл 3,3 мМ раствора 13C6,15N-L-изолейцина (Cambridge Isotope Laboratories). После 20-минутной инкубации с изолейциновым субстратом при комнатной температуре клетки промывали 175 мкл раствора для визуализации живых клеток с помощью Blue Washer. Затем клетки лизировали в 150 мкл 15 мкМ D-лейцина-d10 (изотопы CDN) в сверхчистой воде. Планшеты помещали в шейкер со скоростью 700 об/мин минимум на 40 минут для облегчения лизиса. Следующий лизис проводили с помощью стандартной кривой разведения 13C6,15N-L-изолейцина, добавляя ее в лунки, содержащие лизаты необработанных клеток. Планшеты возвращали в шейкер минимум на 2 минуты, чтобы обеспечить надлежащее смешивание стандартной кривой. Затем планшеты центрифугировали в течение 5 мин при 4000 об/мин для удаления клеточного дебриса и осадка. Супернатанты разводили 1:10 в ацетонитриле + 0,1 % муравьиной кислоты в полипропиленовых планшетах.

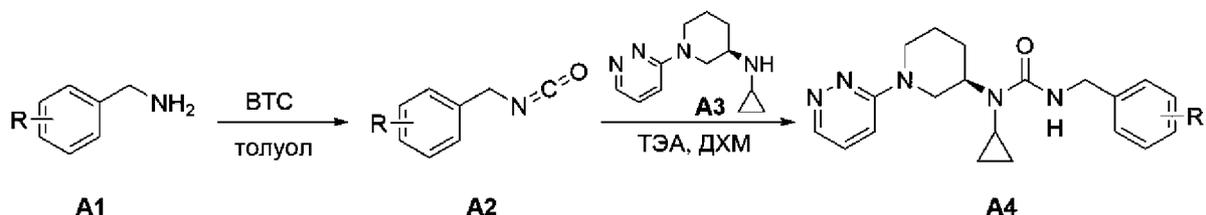
Анализ: Анализ транспорта изолейцина в 384-луночном формате

В день 0 стабильные клеточные линии высевали с плотностью 20000 клеток на лунку в 384-луночный планшет с поли-D-лизином, обработанный клеточной культурой, в среду, содержащую 1 мкг/мл тетрациклина, с помощью 384-луночной пипетки Viaflo. Транспортные анализы проводили на следующий день (день 1). Среду удаляли из планшета с помощью настройки GentleSpin центробежной Blue Washer (Blue Cat Bio), а клетки промывали 80 мкл раствором для визуализации живых клеток (Thermo Fisher) с помощью Blue Washer. После промывки клетки обрабатывали 20 мкл ДМСО, положительного контроля или соединения, разведенного в буфере Кребса (140 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 2,5 мМ CaCl₂, 1,2 мМ MgCl₂, 11 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, pH 7,4) с помощью жидкостного манипулятора TECAN. Через 20-60 минут инкубации при комнатной температуре добавляли 8,6 мкл 3,3 мМ раствора 13C6,15N-L-изолейцина (Cambridge Isotope Laboratories). После 20-минутной инкубации с изолейциновым субстратом при комнатной температуре клетки промывали 80 мкл раствора для визуализации живых клеток с помощью Blue Washer. Затем клетки лизировали в 80 мкл 15 мкМ D-лейцина-d10 (изотопы

CDN) в сверхчистой воде. Планшеты помещали в шейкер со скоростью 700 об/мин минимум на 2 часа для облегчения лизиса. Следующий лизис проводили с помощью стандартной кривой разведения $^{13}\text{C}_6,^{15}\text{N}$ -L-изолейцина, добавляя ее в лунки, содержащие лизаты необработанных клеток. Планшеты возвращали в шейкер минимум на 5 минут, чтобы обеспечить надлежащее смешивание стандартной кривой. Затем планшеты центрифугировали в течение 10 мин при 4000 об/мин для удаления клеточного дебриса и осадка. Супернатанты разводили 1:10 в ацетонитриле + 0,1 % муравьиной кислоты в полипропиленовых планшетах.

Анализ $^{13}\text{C}_6,^{15}\text{N}$ -L-изолейцина проводили с помощью RapidFire365-QTOF 6545 (Agilent). В количественном анализе образцов применяли автоматизированную твердофазную экстракцию (картридж HPLC H6) до инъекции масс-спектра. Образцы загружали с помощью 95 % ацетонитрила, 0,1 % муравьиной кислоты и элюировали из картриджа с помощью 5 % ацетонитрила, 0,1 % муравьиной кислоты непосредственно для анализа ИЭР-МС (ионизация электрораспылением). Количественную оценку аналитов проводили с помощью программного обеспечения Agilent Masshunter Quant по данным полного сканирования с высоким разрешением.

Общая методика А:



Стадия 1. Синтез соединения A2

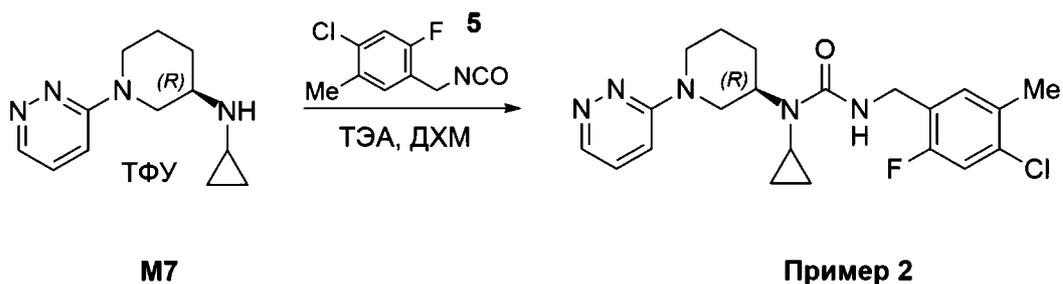
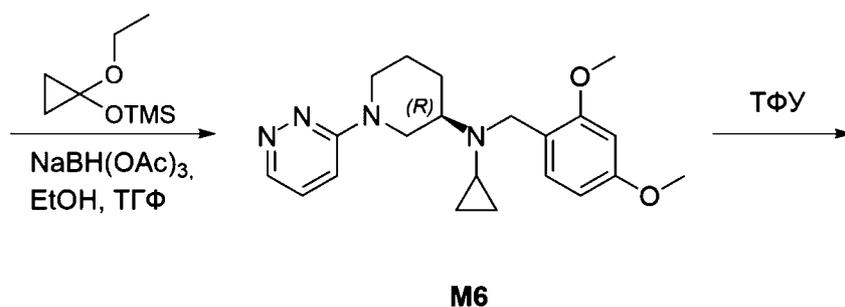
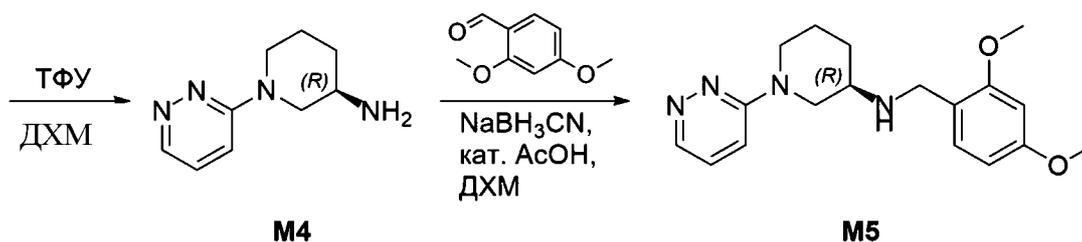
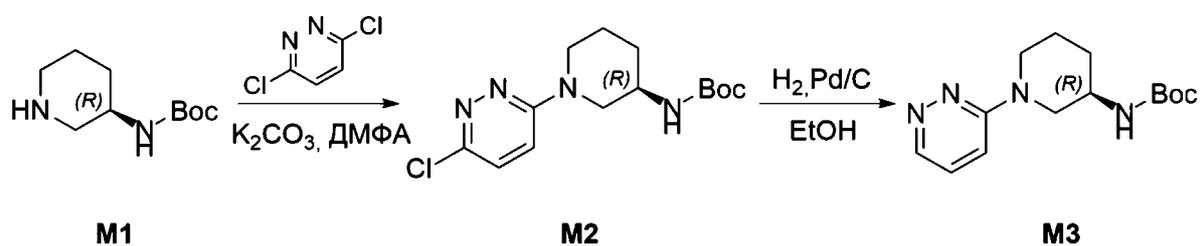
К раствору соединения **A1** (1 экв.) в толуоле добавляли по каплям раствор бистрихлорметилкарбоната (BTC) (0,5 экв.) в толуоле при 0 °С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, а затем смесь нагревали до 130 °С и перемешивали в течение 2 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **A2**, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез соединения A4

К смеси соединения **A3** (1 экв.) и ТЭА (3 экв.) в безводном ДХМ добавляли по каплям

раствор соединения А2 (1 экв.) в безводном ДХМ при 0 °С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированный органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя ДХМ/MeOH) с получением соединения А4.

Пример 2. Синтез 3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевины



Стадия 1. Синтез M2

К смеси **M1** (10 г, 49,93 ммоль) и K_2CO_3 (20,7 г, 149,8 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли 3,6-дихлорпиридазин (7,44 г, 49,93 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения полученную смесь выливали в воду (800 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (100 мл), а затем растворяли в EtOAc, органический слой сушили над Na_2SO_4 , отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением **M2** (12 г, 38,36 ммоль, выход 76,83 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z : 313 (M+H)⁺.

Стадия 2. Синтез M3

К раствору **M2** (12 г, 38,36 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли Pd/C (4,0 г, 10 %). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере водорода. Затем смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **M3** (10 г, 35,93 ммоль, выход 93,63 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z : 279 (M+H)⁺.

Стадия 3. Синтез M4

К раствору соединения **M3** (10 г, 35,93 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли ТФУ (60 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли MeOH и добавляли $NaHCO_3$. Смесь перемешивали при к. т. в течение 40 минут для изменения $pH=8\sim 9$. Затем смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **M4** (6 г, 33,7 ммоль, выход 93,7 %) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z 179 (M+H)⁺.

Стадия 4. Синтез M5

К смеси соединения **M4** (5,8 г, 32,54 ммоль) и 2,4-диметоксибензальдегида (5,41 г, 32,54 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли AcOH (5,86 г, 97,62 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем к вышеуказанной смеси добавляли $NaBH(OAc)_3$ (20,7 г, 97,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Потом смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили EtOAc и промывали водн. $NaHCO_3$ до $pH=8$. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5 % MeOH в ДХМ) с получением **M5**

(5 г, 13,7 ммоль, выход 42,10 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ) m/z: 329 (M+H)⁺.

Стадия 5. Синтез М6

К смеси **М5** (800 мг, 2,436 ммоль) и (1-этоксициклопропокси)триметилсилана (1,06 г, 6,09 ммоль) в EtOH (10 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли AcOH (2,19 г, 36,54 ммоль) и NaBH₃CN (538 мг, 8,526 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80 °С. После охлаждения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюируя 4 % MeOH в ДХМ) с получением **М6** (560 мг, 1,52 ммоль, выход 62,40 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z: 369 (M+H)⁺.

Синтез М7

Соединение **М6** (560 мг, 1,520 ммоль) добавляли к ТФУ (18 мл), а полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 часов. После охлаждения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **М7** (274 мг, 0,825 ммоль, 54,26 %) в виде соли ТФУ. ЖХМС (ЭИР) m/z: 219 (M+H)⁺.

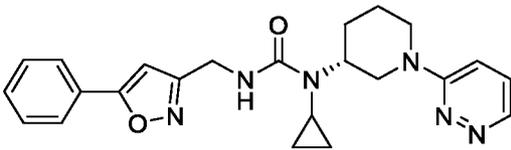
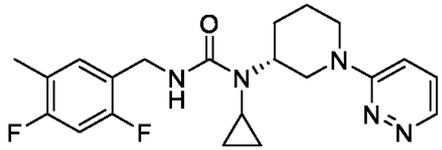
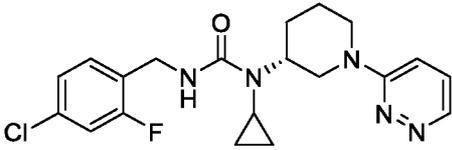
3-[(4-Хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина

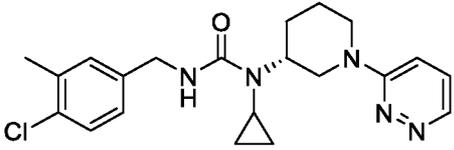
К смеси **М7** (274 мг, 0,824 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (251 мг, 2,473 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 30 мин к вышеуказанной смеси добавляли раствор соединения **2** (160 мг, 0,824 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя 5 % MeOH в ДХМ) с получением соединения **примера 2** (103 мг, 0,247 ммоль, выход 30,0 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z: 418 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (дд, J = 4,4, 1,0 Гц, 1H), 7,36–7,30 (м, 2H), 7,28–7,21 (м, 2H), 6,89 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,41–4,25 (м, 4H), 3,68–3,60 (м, 1H), 3,23–3,16 (м, 1H), 2,81–2,67 (м, 1H), 2,50–2,44 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,15–2,07 (м, 1H), 1,91–1,70 (м, 2H), 1,54–1,42 (м, 1H), 0,93–0,86 (м, 2H), 0,74–0,62 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,05 (с).

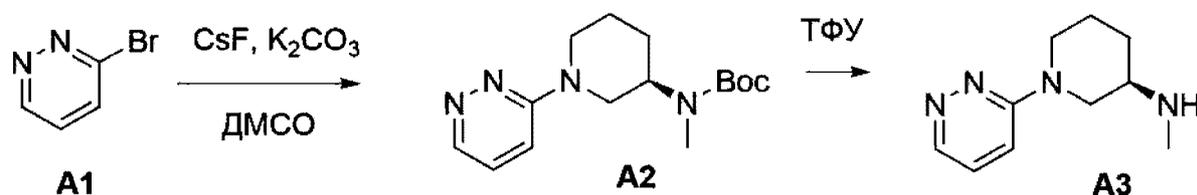
Соединения, указанные в таблице ниже, готовили из соответствующих исходных веществ,

описанных выше или коммерчески доступных, с помощью описанной выше основной процедуры А и промежуточного соединения М7 в примере 2.

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>3</u>	 <p>1-циклопропил-3-[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 419 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,87–7,77 (м, 2H), 7,52–7,43 (м, 3H), 7,36 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,45–4,31 (м, 2H), 3,88–3,71 (м, 1H), 3,34 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,89 (тд, J=13,0, 2,7 Гц, 1H), 2,62–2,53(м, 1H), 2,27 (дд, J=12,6, 4,1 Гц, 1H), 1,98(д, J=11,5 Гц, 1H), 1,86 (д, J=13,8 Гц, 1H), 1,63 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,01–0,93 (м, 2H), 0,84 (дд, J = 8,0, 4,5 Гц, 2H).</p>
<u>4</u>	 <p>1-циклопропил-3-[(2,4-дифтор-5-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 402,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,21(т, J=8,5 Гц, 1H), 6,84 (т, J=9,9 Гц, 1H), 4,43–4,30 (м, 4H), 3,77 (тт, J=11,8, 3,9 Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 2,88 (тд, J = 13,0, 2,7 Гц, 1H), 2,60–2,49 (м, 1H), 2,31–2,23 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,96 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,90–1,81 (м, 1H), 1,70–1,54 (м, 1H), 0,99–0,91 (м, 2H), 0,78 (дд, J = 6,6, 4,1 Гц, 2H).</p>
<u>5</u>	 <p>1-циклопропил-3-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 404,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,38–7,31 (м, 2H), 7,27 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,20–7,14 (м, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,41–4,30 (м, 2H),</p>

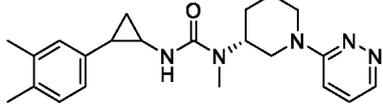
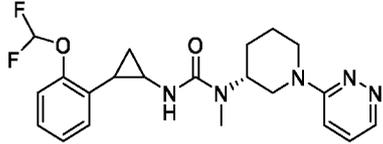
	3-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	3,76 (ддд, J = 15,8, 7,8, 3,9 Гц, 1H), 3,28 (с, 1H), 2,88 (тд, J = 13,1, 2,7 Гц, 1H), 2,62–2,50 (м, 1H), 2,25 (кв.д, J = 12,5, 4,1 Гц, 1H), 2,03–1,78 (м, 2H), 1,71–1,54 (м, 1H), 1,00–0,91 (м, 2H), 0,83–0,76 (м, 2H).
<u>6</u>	 3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	ЖХМС: m/z 400,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,6, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,11(д, J=8,4 Гц, 1H), 6,93(т, J=5,6 Гц, 1H), 4,40 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,34 (д, J=6,0 Гц, 3H), 3,77 (тт, J=11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,35 (с, 1H), 2,88 (тд, J = 13,2, 2,8 Гц, 1H), 2,59–2,48 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,26 (кв.д, J = 12,4, 4,0 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,68–1,56 (м, 1H), 0,94 (дд, J = 8,4, 5,6 Гц, 2H), 0,83–0,75 (м, 2H).

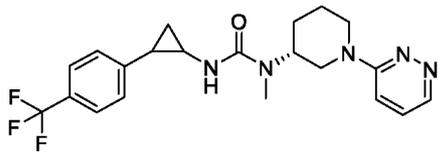
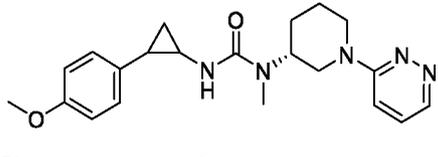
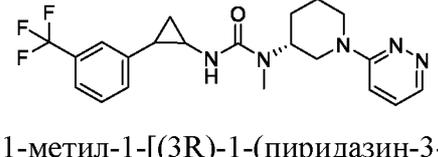
Примеры 7–127 Соединения, указанные в таблице ниже, готовили из соответствующих исходных веществ, описанных выше или коммерчески доступных, с помощью описанной выше общей методики и (*R*)-*N*-метил-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-амина (A3) или с помощью промежуточного соединения M7 из примера 2.

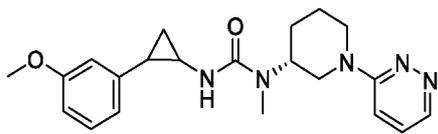
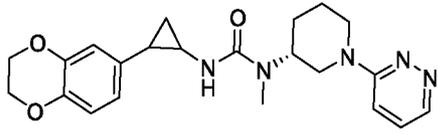
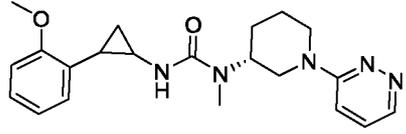


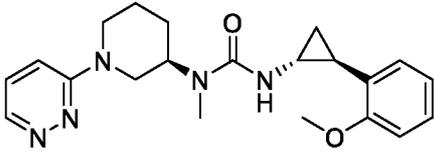
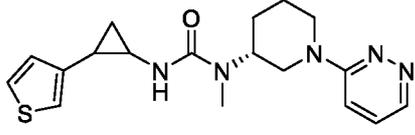
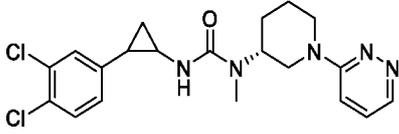
Трет-бутил-*N*-метил-*N*-[(3R)-3-пиперидил]карбамат (2,14 г, 10 ммоль), 3-бромпиридазин (2,38 г, 15,00 ммоль), фторид цезия (151,90 мг, 1,00 ммоль, 36,87 мкл) и карбонат калия (3,46 г, 25,00 ммоль, 1,51 мл) растворяли в ДМСО (100 мл) и нагревали до 150 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 600 мл

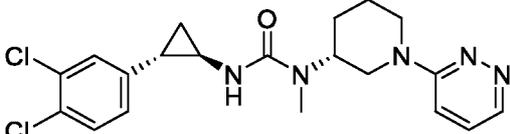
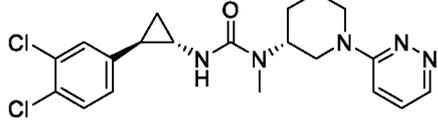
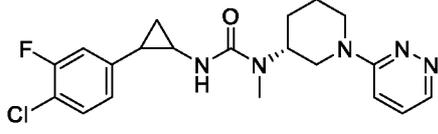
воды и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×200 мл) и солевым раствором (1×200 мл), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат:гептан, от 0:100 до 40:60) для получения **A2**, трет-бутил-N-метил-N-[(3R)-1-пиридазин-3-ил-3-пиперидил]карбамата (1,57 г, 5,37 ммоль, выход 53,70 %). **A2**(1,57 г, 5,37 ммоль) растворяли в ДХМ (4,2 мл) и добавляли ТФУ (6,12 г, 53,70 ммоль, 4,14 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение четырех часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе. Неочищенный остаток растворяли в этилацетате, промывали 1 М NaOH, солевым раствором и концентрировали с получением **A3**, (R)-N-метил-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-амина (450 мг, 2,34 ммоль, выход 43,59 %), который использовали без дополнительной очистки.

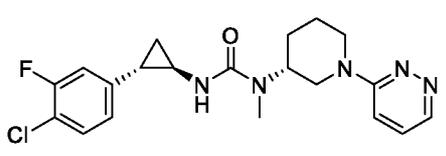
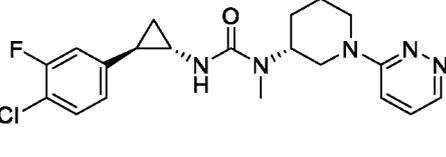
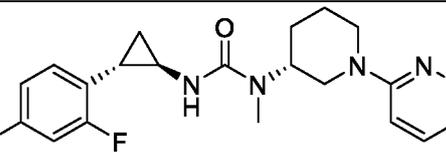
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>7</u>	 <p>3-[2-(3,4- диметилфенил)циклопропил]-1- метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3- ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 380,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (дд, J = 9,5, 4,2 Гц, 1H), 7,01–6,90 (м, 2H), 6,84 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,31 (д, J = 33,8 Гц, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,03 (т, J = 11,5 Гц, 1H), 2,91 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,72 (дд, J = 7,4, 3,2 Гц, 1H), 2,20 (д, J = 7,7 Гц, 6H), 1,98 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 1,87 (с, 3H), 1,68 (с, 1H), 1,11 (дд, J = 16,7, 10,3 Гц, 2H).</p>
<u>8</u>	 <p>3-{2-[2- (дифторметокси)фенил]циклопропил }-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3- ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 418,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J = 3,2, 1,2 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J = 9,4, 4,4, 0,7 Гц, 1H), 7,28 (ддд, J = 9,4, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,20–7,08 (м, 3H), 7,02 (дд, J = 7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,00–6,60 (м, 1H), 4,39 (т, J = 15,6 Гц, 1H), 4,25 (т, J = 15,7 Гц, 1H), 4,07 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 3,08 3,00 (м, 1H), 2,91 (дт, J = 7,6, 3,4 Гц, 2H), 2,86</p>

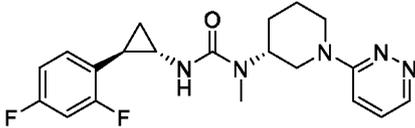
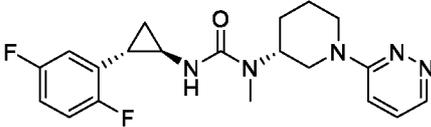
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(с, 3H), 2,25 (дтд, J=9,9,6,6,3,5 Гц, 1H), 1,87 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,67 (д, J=11,5 Гц, 1H), 1,36–1,30 (м, 1H), 1,21–1,13 (м, 1H).
<u>9</u>	 <p>1-метил-1-[(3R)-1-(1-(трифторметил)фенил)циклопропил]-3-(1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-{2-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил} мочевины</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,49–8,44 (м, 1H), 7,53 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (ддд, J = 9,3, 4,4, 2,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 14,5, 5,4 Гц, 3H), 4,39–4,25 (м, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,03 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,92 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,83 (дд, J = 7,6, 4,3 Гц, 1H), 2,13 (кв.д, J = 6,6, 3,5 Гц, 1H), 1,87 (д, J = 5,9 Гц, 3H), 1,67 (с, 1H), 1,39–1,33 (м, 1H), 1,26 (д, J = 7,5 Гц, 1H).</p>
<u>10</u>	 <p>3-[2-(4-метоксифенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил] мочевины</p>	<p>ЖХМС: m/z 382 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,42–7,35 (м, 1H), 7,33–7,27 (м, 1H), 7,09 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,81 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,37 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 4,32–4,22 (м, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,03 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,92 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,72–2,65 (м, 1H), 2,04–1,96 (м, 1H), 1,88 (дд, J = 11,4, 4,1 Гц, 3H), 1,68 (с, 1H), 1,19–1,12 (м, 1H), 1,10–1,04 (м, 1H).</p>
<u>11</u>	 <p>1-метил-1-[(3R)-1-(1-(трифторметил)фенил)циклопропил]-3-(1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-{2-[3-(трифторметил)фенил]циклопропил} мочевины</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (дт, J = 4,4, 1,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,44 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 7,42–7,36 (м, 2H), 7,33–7,28 (м, 1H), 4,40–4,25 (м, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,08–2,97 (м, 1H),</p>

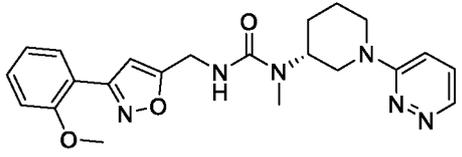
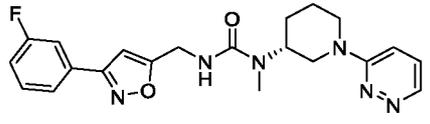
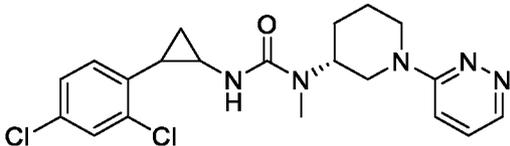
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		2,96–2,88 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,83–2,77 (м, 1H), 2,18–2,11 (м, 1H), 1,92–1,83 (м, 3H), 1,68 (с, 1H), 1,37–1,30 (м, 1H), 1,28–1,20 (м, 1H).
<u>12</u>	 <p><u>3-[2-(3-метоксифенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(имидазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</u></p>	<p>ЖХМС: m/z 382 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,38 (ддд, J=9,4,4,4,2,0 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J=9,4, 3,9, 1,2 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,75–6,66 (м, 3H), 4,41–4,23 (м, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,76 (д, J = 0,8 Гц, 3H), 3,07–2,97 (м, 1H), 2,95–2,81 (м, 4H), 2,76 (дт, J = 7,7, 3,9 Гц, 1H), 2,06–1,99 (м, 1H), 1,88 (дд, J = 10,9, 4,5 Гц, 3H), 1,67 (с, 1H), 1,23–1,13 (м, 2H).</p>
<u>13</u>	 <p><u>3-[2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(имидазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</u></p>	<p>ЖХМС: m/z 410 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,38 (ддд, J = 9,4, 4,4, 1,9 Гц, 1H), 7,32–7,28 (м, 1H), 6,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,65–6,58 (м, 2H), 4,37 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 4,29–4,24 (м, 1H), 4,19 (д, J=5,1 Гц, 4H), 4,06(с, 1H), 3,02(с, 1H), 2,91(д, J=12,8 Гц, 1H), 2,85(д, J=5,2 Гц, 3H), 2,67(дд, J=7,5, 3,6 Гц, 1H), 1,97–1,92 (м, 1H), 1,87(т, J=8,0 Гц, 3H), 1,68(с, 1H), 1,14–1,09(м, 1H), 1,05(д, J = 7,4 Гц, 1H).</p>
<u>14</u>		<p>ЖХМС: m/z 382 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,15–7,08 (м, 1H), 6,93–6,87 (м, 2H), 6,86–6,80 (м, 1H),</p>

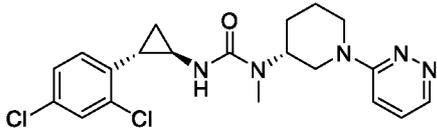
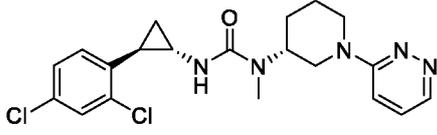
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[2-(2-метоксифенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	4,39 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 4,14–4,03 (м, 1H), 3,84 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 3,08–2,98 (м, 1H), 2,94–2,87 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,34–2,25 (м, 1H), 1,88 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,77–1,60 (м, 1H), 1,21–1,12 (м, 1H), 1,07–1,01 (м, 1H).
<u>15</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(2-метоксифенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 382 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 7,33–7,28 (м, 1H), 7,15–7,09 (м, 1H), 6,93–6,88 (м, 2H), 6,86–6,81 (м, 1H), 4,39 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,09 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,09–3,00 (м, 1H), 2,95–2,88 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,34–2,24 (м, 1H), 1,92–1,84 (м, 3H), 1,69 (с, 1H), 1,21–1,15 (м, 1H), 1,08–1,00 (м, 1H).</p>
<u>16</u>	 <p>1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-[2-(тиофен-3-ил)циклопропил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 358 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48–8,45 (м, 1H), 7,38 (ддд, J = 9,4, 4,4, 1,7 Гц, 1H), 7,32–7,26 (м, 2H), 7,00 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 6,95 (дт, J = 5,0, 1,1 Гц, 1H), 4,36 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 4,31–4,24 (м, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,02 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 2,91 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,73 (тд, J = 7,4, 4,1 Гц, 1H), 2,08 (ддт, J = 9,4, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 1,90–1,82 (м, 3H), 1,68 (с, 1H), 1,20–1,14 (м, 1H), 1,10 (дд, J = 13,2, 5,9 Гц, 1H).</p>
<u>17</u>		<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,41–7,33 (м, 3H), 7,32–</p>

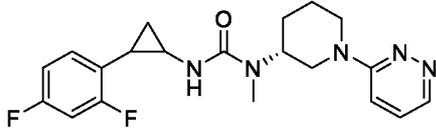
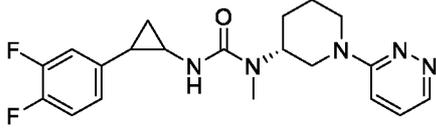
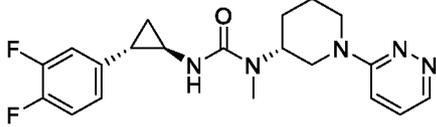
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[2-(3,4-дихлорфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	7,24 (м, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 4,40–4,22 (м, 2H), 4,10–3,96 (м, 1H), 3,07–2,97 (м, 1H), 2,94–2,87 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,78–2,72 (м, 1H), 2,07–1,98 (м, 1H), 1,92–1,82 (м, 3H), 1,73–1,58 (м, 1H), 1,31–1,28 (м, 1H), 1,23–1,16 (м, 1H).
<u>18</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 420 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50–8,45 (м, 1H), 7,41–7,34 (м, 3H), 7,31 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 21,5, 8,9 Гц, 2H), 4,09–3,98 (м, 1H), 3,07–2,99 (м, 1H), 2,95–2,87 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,78–2,73 (м, 1H), 2,06–2,00 (м, 1H), 1,92–1,84 (м, 3H), 1,74–1,60 (м, 1H), 1,35–1,28 (м, 1H), 1,23–1,16 (м, 1H).
<u>19</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(3,4-дихлорфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 420 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50–8,42 (м, 1H), 7,41–7,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 4,39–4,24 (м, 2H), 4,09–3,99 (м, 1H), 3,03 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,95–2,87 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,09–2,00 (м, 1H), 1,92–1,83 (м, 3H), 1,73–1,61 (м, 1H), 1,33–1,27 (м, 1H), 1,24–1,16 (м, 1H).
<u>20</u>	 <p>3-[2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 404 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50–8,44 (м, 1H), 7,39 (ддд, J = 9,4, 4,4, 2,5 Гц, 1H), 7,35–7,27 (м, 2H), 7,06 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 22,2, 10,9 Гц, 2H), 4,05 (д,

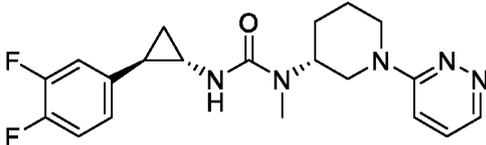
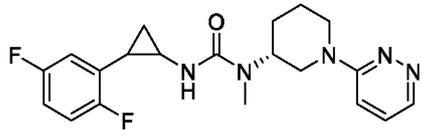
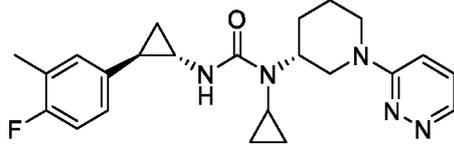
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	J = 5,4 Гц, 1H), 3,03 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,95–2,84 (м, 4H), 2,76 (тд, J = 7,7, 4,3 Гц, 1H), 2,05 (дкв., J = 6,7, 3,6 Гц, 1H), 1,88 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 1,66 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 1,33–1,27 (м, 1H), 1,19 (дд, J = 13,7, 6,1 Гц, 1H).
<u>21</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 404 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,35–7,29 (м, 2H), 7,05 (дд, J = 10,7, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 4,35–4,27 (м, 2H), 4,04 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 3,08–3,00 (м, 1H), 2,95–2,83 (м, 4H), 2,76 (ддд, J = 7,7, 4,5, 3,3 Гц, 1H), 2,05 (ддд, J = 9,4, 6,2, 3,5 Гц, 1H), 1,93–1,83 (м, 3H), 1,72–1,59 (м, 1H), 1,33–1,28 (м, 1H), 1,19 (дт, J = 7,5, 6,1 Гц, 1H).
<u>22</u>		ЖХМС: m/z 404 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,3 Гц, 1H), 7,34–7,26 (м, 2H), 7,06 (дд, J = 10,7, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 4,38–4,25 (м, 2H), 4,10–3,99 (м, 1H), 3,02 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,96–2,82 (м, 4H), 2,75 (ддд, J = 7,7, 4,5, 3,3 Гц, 1H), 2,05 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,93–1,81 (м, 3H), 1,74–1,61 (м, 1H), 1,33–1,28 (м, 1H), 1,19 (дт, J = 7,5, 6,1 Гц, 1H).
<u>23</u>		ЖХМС: m/z 388 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4

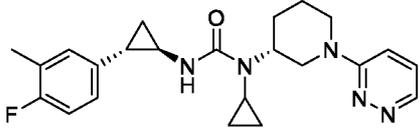
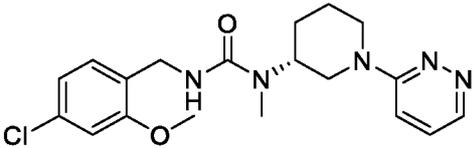
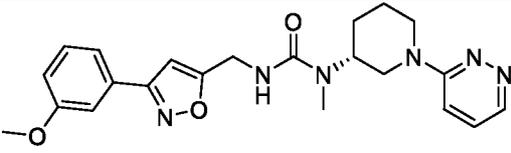
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[(1R,2S)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(-94-иридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	Гц, 1H), 7,30 (дд, J=9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,8, 6,4 Гц, 1H), 6,90–6,81 (м, 2H), 4,41–4,24 (м, 2H), 4,06 (дд, J = 9,6, 5,8 Гц, 1H), 3,03 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,91 (ддд, J = 17,6, 9,0, 5,0 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,12 (ддд, J = 9,6, 6,3, 3,4 Гц, 1H), 1,93–1,82 (м, 3H), 1,67 (дт, J = 14,1, 9,1 Гц, 1H), 1,31–1,27 (м, 1H), 1,14 (дт, J = 7,5, 6,0 Гц, 1H).
<u>24</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 388 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,8, 6,4 Гц, 1H), 6,90–6,81 (м, 2H), 4,41–4,23 (м, 2H), 4,13–4,01 (м, 1H), 3,03 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,96–2,87 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,14 (ддд, J = 9,7, 6,3, 3,4 Гц, 1H), 1,88 (дд, J = 10,9, 4,4 Гц, 3H), 1,68 (дд, J = 11,3, 6,4 Гц, 1H), 1,28 (дд, J = 7,0, 2,6 Гц, 1H), 1,14 (дт, J = 7,5, 6,0 Гц, 1H).
<u>25</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(2,5-дифторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 388 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,02 (тд, J = 9,3, 4,6 Гц, 1H), 6,92–6,77 (м, 2H), 4,39–4,32 (м, 1H), 4,28 (дд, J = 12,7, 3,7 Гц, 1H), 4,05 (дт, J = 11,2, 7,7 Гц, 1H), 3,03 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,96–2,93 (м, 1H), 2,92–2,86 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,17 (ддд, J = 9,6, 6,2, 3,4 Гц, 1H), 1,92–1,84 (м, 3H), 1,73–1,60

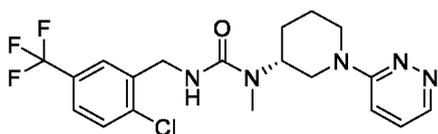
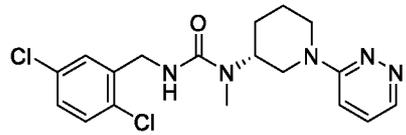
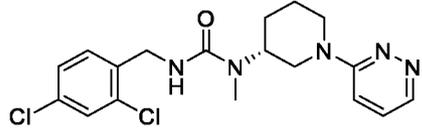
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(м, 1H), 1,39–1,32 (м, 1H), 1,18 (дт, J = 7,6, 6,0 Гц, 1H).
<u>26</u>	 <p>3-{{3-(2-метоксифенил)-1,2-оксазол-5-ил}метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 423,41 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, cdcl₃) δ 8,59–8,52 (м, 1H), 7,87–7,80 (м, 1H), 7,43–7,33 (м, 1H), 7,28–7,15 (м, 1H), 7,05–6,93 (м, 3H), 6,72 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,75–4,59 (м, 2H), 4,41–4,32 (м, 1H), 4,24 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 4,01 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,03–2,92 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,02–1,95 (м, 1H), 1,90–1,75 (м, 2H), 1,72–1,61 (м, 1H).</p>
<u>27</u>	 <p>3-{{3-(3-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил}метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 411,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, cdcl₃) δ 8,57 (дд, J = 4,4, 1,3 Гц, 1H), 7,64–7,55 (м, 1H), 7,52 (ддд, J = 9,7, 2,7, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (тд, J = 7,9, 5,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 7,10 (тдд, J = 8,4, 2,6, 1,1 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 9,3, 1,3 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,69 (дд, J = 5,7, 2,8 Гц, 2H), 4,50–4,41 (м, 2H), 4,10 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,98–3,87 (м, 1H), 3,12–2,90 (м, 5H), 2,02 (дд, J = 8,1, 2,6 Гц, 1H), 1,94–1,80 (м, 1H), 1,62 (тдд, J = 13,6, 9,1, 4,2 Гц, 1H).</p>
<u>28</u>	 <p>3-[2-(2,4-дихлорфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,43–7,35 (м, 2H), 7,30 (ддд, J = 9,4, 2,1, 1,3 Гц, 1H), 7,25–7,20 (м, 1H), 7,13 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 4,32 (дд, J = 28,6, 13,0 Гц, 2H), 4,07 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 3,08–3,00 (м, 1H), 2,97 (дт, J = 8,0, 3,6 Гц, 1H), 2,94–</p>

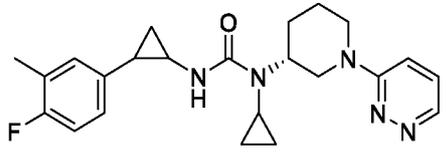
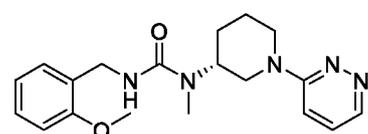
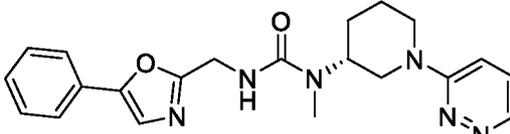
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		2,88 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,27 (дтд, J = 10,0, 6,7, 3,6 Гц, 1H), 1,88 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,75–1,63 (м, 1H), 1,37 (ддд, J = 9,6, 5,6, 4,5 Гц, 1H), 1,12–1,02 (м, 1H).
<u>29</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(2,4-дихлорфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,42–7,33 (м, 2H), 7,29 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,38–4,26 (м, 2H), 4,07 (дд, J = 11,7, 7,5 Гц, 1H), 3,03 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,99–2,94 (м, 1H), 2,91 (дд, J = 12,8, 2,2 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,28 (ддд, J = 9,8, 6,3, 3,6 Гц, 1H), 1,87 (д, J = 5,7 Гц, 3H), 1,68 (дд, J = 11,5, 6,7 Гц, 1H), 1,37 (дкв., J = 5,6, 4,5 Гц, 1H), 1,08 (дт, J = 7,5, 6,0 Гц, 1H).</p>
<u>30</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(2,4-дихлорфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,42–7,33 (м, 2H), 7,29 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,38–4,26 (м, 2H), 4,07 (дд, J = 11,7, 7,5 Гц, 1H), 3,03 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,99–2,94 (м, 1H), 2,91 (дд, J = 12,8, 2,2 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,28 (ддд, J = 9,8, 6,3, 3,6 Гц, 1H), 1,87 (д, J = 5,7 Гц, 3H), 1,68 (дд, J = 11,5, 6,7 Гц, 1H), 1,37 (дкв., J = 5,6, 4,5 Гц, 1H), 1,08 (дт, J = 7,5, 6,0 Гц, 1H).</p>

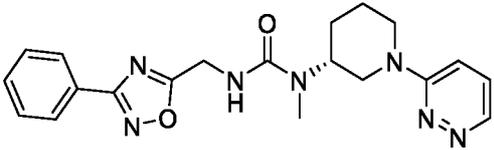
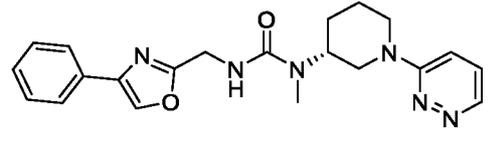
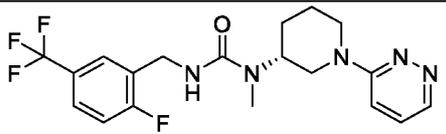
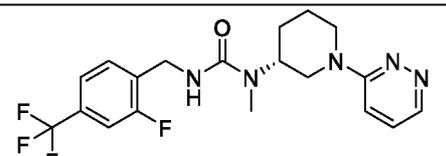
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>31</u>	 <p>3-[2-(2,4-дифторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 388,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,33–7,27 (м, 1H), 7,11 (дд, J = 15,2, 8,6 Гц, 1H), 6,89–6,83 (м, 2H), 4,32 (дд, J=33,0, 12,8 Гц, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,03 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,91 (дд, J=8,3, 3,9 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,13 (д, J=4,4 Гц, 1H), 1,87 (д, J=5,5 Гц, 3H), 1,68 (с, 1H), 1,29 (с, 1H), 1,14 (дд, J = 13,0, 6,6 Гц, 1H).</p>
<u>32</u>	 <p>3-[2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 388,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,44–7,33 (м, 1H), 7,30 (дд, J = 9,3, 3,8 Гц, 1H), 7,10 (дт, J = 13,7, 7,6 Гц, 2H), 6,96 (дд, J = 6,3, 2,0 Гц, 1H), 4,41–4,21 (м, 2H), 4,14–3,90 (м, 1H), 3,01 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 2,94–2,79 (м, 4H), 2,71 (тт, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 2,04 (кв.д, J = 6,5, 3,4 Гц, 1H), 1,89 (дд, J = 18,7, 9,2 Гц, 3H), 1,67 (с, 1H), 1,30–1,21 (м, 1H), 1,16 (дд, J = 13,3, 6,3 Гц, 1H).</p>
<u>33</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 388,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,16–7,04 (м, 2H), 7,00–6,93 (м, 1H), 4,40–4,24 (м, 2H), 4,04 (дд, J = 9,6, 5,7 Гц, 1H), 3,09–2,96 (м, 1H), 2,95–2,82 (м, 4H), 2,76–2,67 (м, 1H), 2,03 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 1,94–1,83 (м, 3H), 1,65 (ддд, J = 22,2, 11,9, 5,9 Гц,</p>

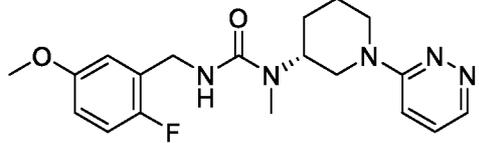
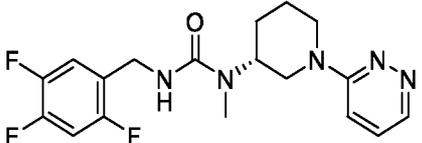
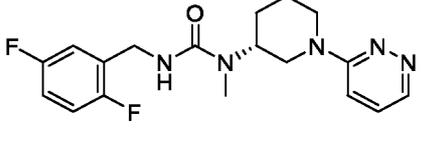
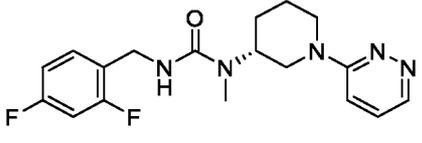
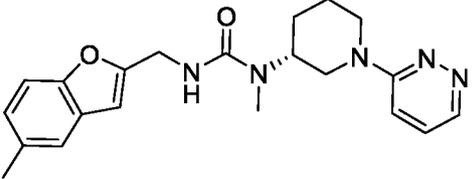
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		1H), 1,29–1,21 (м, 1H), 1,16 (дт, J = 7,4, 6,1 Гц, 1H).
<u>34</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 388,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,3, 4,3 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,15–7,04 (м, 2H), 6,96 (дд, J = 6,2, 1,8 Гц, 1H), 4,40–4,24 (м, 2H), 4,11–4,00 (м, 1H), 3,02(т, J=11,9 Гц, 1H), 2,95–2,83 (м, 4H), 2,71 (дкв., J=8,7, 4,3 Гц, 1H), 2,04 (ддд, J=9,4, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,88 (т, J=13,8 Гц, 3H), 1,66(д, J=9,9 Гц, 1H), 1,29–1,22(м, 1H), 1,16(дд, J = 13,5, 6,2 Гц, 1H).</p>
<u>35</u>	 <p>3-[2-(2,5-дифторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 388,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дт, J = 4,4, 1,3 Гц, 1H), 7,41–7,34 (м, 1H), 7,29 (ддд, J = 9,4, 3,8, 1,2 Гц, 1H), 7,05–6,97 (м, 1H), 6,83 (дддд, J = 24,0, 9,2, 6,4, 3,1 Гц, 2H), 4,32 (дд, J = 32,7, 12,2 Гц, 2H), 4,06 (дд, J = 11,5, 7,3 Гц, 1H), 3,07–2,99 (м, 1H), 2,94 (дд, J = 7,8, 4,4 Гц, 1H), 2,90 (дд, J = 5,9, 3,2 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,17 (тд, J = 9,8, 4,2 Гц, 1H), 1,92–1,83 (м, 3H), 1,74–1,60 (м, 1H), 1,39–1,32 (м, 1H), 1,18 (дт, J = 7,6, 6,0 Гц, 1H).</p>
<u>36</u>	 <p>1-циклопропил-3-[(1S,2R)-2-(4-фтор-3-метилфенил)циклопропил]-1-</p>	<p>ЖХМС: m/z 410,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 9,1, 4,2 Гц, 1H), 7,03–6,92 (м, 3H), 6,91–6,85 (м, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,45 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 4,35–4,26 (м, 1H), 3,83 (тт, J =</p>

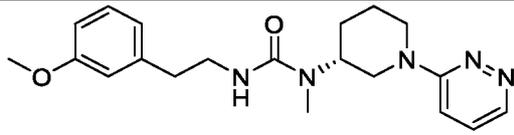
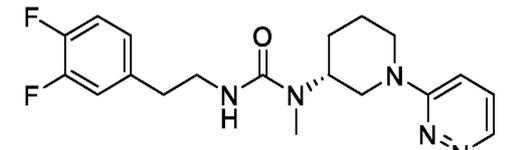
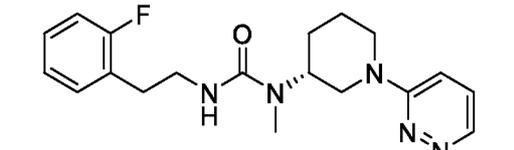
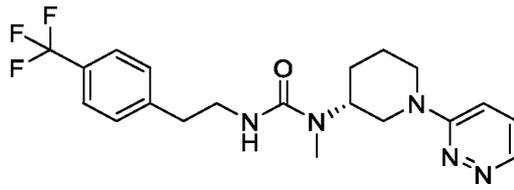
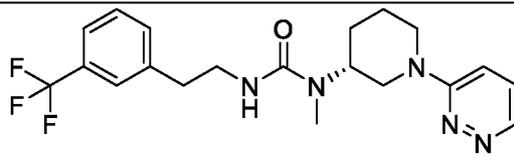
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	11,9, 3,9 Гц, 1H), 3,34–3,19 (м, 1H), 2,88 (тд, J = 13,0, 2,7 Гц, 1H), 2,80 (дт, J = 12,3, 5,1 Гц, 1H), 2,48–2,40 (м, 1H), 2,33–2,17 (м, 4H), 2,03–1,91 (м, 2H), 1,84 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,69 (с, 1H), 1,19–1,07 (м, 2H), 0,96–0,85 (м, 2H), 0,84–0,72 (м, 2H).
<u>37</u>	 <p>1-циклопропил-3-[(1R,2S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)циклопропил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 410,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,53 (дд, J = 4,4, 1,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 7,02–6,92 (м, 3H), 6,92–6,85 (м, 1H), 5,75 (с, 1H), 4,48–4,27 (м, 2H), 3,81 (тт, J = 11,8, 3,9 Гц, 1H), 3,33–3,18 (м, 1H), 2,90 (тд, J = 13,0, 2,7 Гц, 1H), 2,84–2,76 (м, 1H), 2,48–2,41 (м, 1H), 2,32–2,19 (м, 4H), 2,03–1,93 (м, 2H), 1,87–1,81 (м, 1H), 1,68–1,56 (м, 1H), 1,20–1,11 (м, 2H), 0,93–0,85 (м, 2H), 0,84–0,73 (м, 2H).</p>
<u>38</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-метоксифенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 390 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 9,1, 3,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,99–6,84 (м, 2H), 4,41–4,25 (м, 4H), 4,10 (дт, J = 11,2, 7,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,07–2,99 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,86 (дд, J = 13,1, 2,4 Гц, 1H), 1,94–1,83 (м, 3H), 1,74–1,61 (м, 1H).</p>
<u>39</u>	 <p>3-{[3-(3-метоксифенил)-1,2-оксазол-5-ил]метил}-1-метил-1-[(3R)-1-</p>	<p>ЖХМС: m/z 423,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, cdcl₃) δ 8,60–8,53 (м, 1H), 7,39–7,28 (м, 2H), 7,28–7,18 (м, 2H), 7,05–6,98 (м, 1H), 6,98–6,92 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,75–</p>

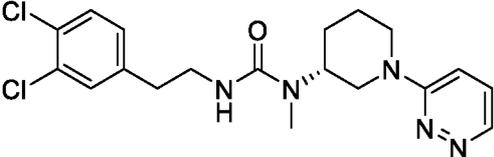
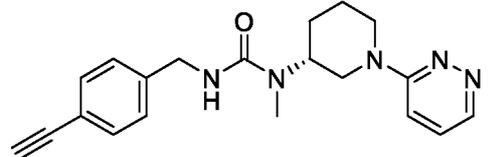
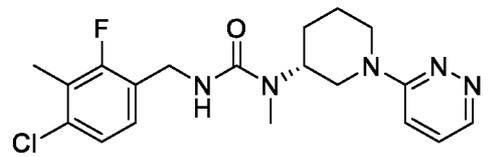
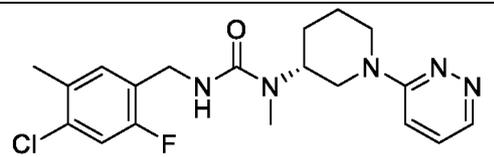
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	4,60 (м, 2H), 4,47–4,38 (м, 1H), 4,13 (д, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,85–3,82 (м, 3H), 3,09–2,94 (м, 2H), 2,94–2,90 (м, 3H), 2,02 (м, 1H), 1,92–1,78 (м, 2H), 1,64 (м, 1H).
<u>40</u>	 <p>1-{[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]метил}-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 423,4 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, cdcl ₃) δ 8,56–8,49 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,22–7,17 (м, 1H), 7,02–6,97 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,73–4,55 (м, 2H), 4,45–4,37 (м, 1H), 4,23–4,15 (м, 1H), 4,05–3,94 (м, 1H), 3,06–2,93 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,06–1,99 (м, 1H), 1,93–1,78 (м, 2H), 1,73–1,60 (м, 1H).
<u>41</u>	 <p>1-[(2,5-дихлорфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 394,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, cdcl ₃) δ 8,55 (д, 1H), 7,43–7,40 (м, 1H), 7,27–7,18 (м, 2H), 7,16–7,12 (м, 1H), 7,03–6,99 (м, 1H), 6,12 (ушир., 1H), 4,62–4,46 (м, 2H), 4,37 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,08–3,96 (м, 1H), 3,01–2,92 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,04–1,95 (м, 1H), 1,90–1,76 (м, 2H), 1,72–1,59 (м, 1H).
<u>42</u>	 <p>1-[(2,4-дихлорфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 394,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, cdcl ₃) δ 8,56–8,51 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,36–7,33 (м, 1H), 7,22–7,16 (м, 2H), 7,00–6,95 (д, 1H), 6,06 (ушир., 1H), 4,52 (д, 2H), 4,38 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 4,07–3,95 (м, 1H), 3,01–2,90 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,02–1,92 (м, 1H), 1,90–1,75 (м, 2H), 1,73–1,56 (м, 1H).

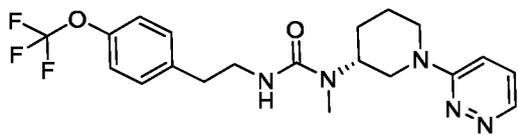
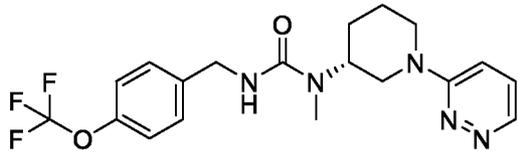
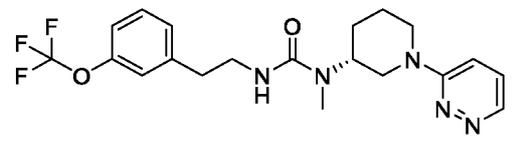
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>43</u>	 <p>1-циклопропил-3-[2-(4-фтор-3-метилфенил)циклопропил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 410,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J = 9,4, 2,6, 1,3 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,99–6,93 (м, 1H), 6,92–6,85 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,37 (дд, J = 26,9, 12,9 Гц, 2H), 3,76 (тт, J = 11,9, 3,9 Гц, 1H), 3,28–3,09 (м, 1H), 2,89 (тд, J = 13,1, 2,5 Гц, 1H), 2,71 (дт, J = 7,0, 3,6 Гц, 1H), 2,53–2,44 (м, 1H), 2,31–2,18 (м, 4H), 2,04–1,93 (м, 2H), 1,86 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,62 (дтд, J = 13,0, 9,0, 4,0 Гц, 1H), 1,21–1,10 (м, 2H), 0,98–0,87 (м, 2H), 0,76 (д, J = 2,5 Гц, 2H).</p>
<u>44</u>	 <p>3-[(2-метоксифенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 356 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,23–7,18 (м, 2H), 6,95–6,85 (м, 2H), 4,38 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 4,28 (дд, J = 12,5, 3,9 Гц, 1H), 4,11 (дт, J = 11,1, 7,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,10–3,01 (м, 1H), 2,92–2,84 (м, 4H), 1,93–1,84 (м, 3H), 1,76–1,62 (м, 1H).</p>
<u>45</u>	 <p>1-метил-3-[(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 392,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,3, 1,1 Гц, 1H), 7,73–7,62 (м, 2H), 7,48–7,38 (м, 3H), 7,38–7,26 (м, 3H), 4,56 (с, 2H), 4,36 (ддд, J = 16,7, 12,9, 2,0 Гц, 2H), 4,11 (ддд, J = 15,6, 11,3, 4,3 Гц, 1H), 3,11–3,02 (м, 1H), 2,94 (с, 3H),</p>

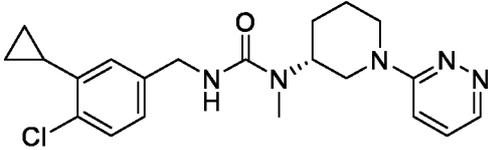
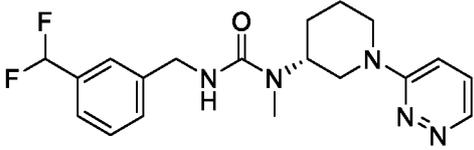
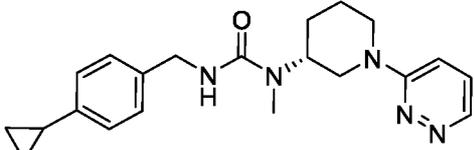
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		2,93–2,84 (м, 1H), 1,90 (дд, J = 13,4, 6,0 Гц, 3H), 1,76–1,61 (м, 1H).
<u>46</u>	 <p>1-метил-3-[(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 393,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,3, 1,2 Гц, 1H), 8,10–7,99 (м, 2H), 7,56–7,47 (м, 3H), 7,33 (ддд, J = 10,6, 9,4, 2,8 Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,35 (дд, J = 15,6, 7,4 Гц, 2H), 4,08 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 3,08 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,99–2,89 (м, 4H), 1,97–1,87 (м, 3H), 1,69 (дд, J = 8,1, 4,3 Гц, 1H).
<u>47</u>	 <p>1-метил-3-[(4-фенил-1,3-оксазол-2-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 392,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,3, 1,1 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,73 (дд, J = 5,2, 3,3 Гц, 2H), 7,41–7,33 (м, 3H), 7,30 (ддд, J = 6,3, 3,6, 1,3 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,42–4,29 (м, 2H), 4,11 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 3,06 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,97–2,86 (м, 4H), 1,90 (дд, J = 13,8, 5,9 Гц, 3H), 1,68 (дд, J = 10,3, 5,4 Гц, 1H).
<u>48</u>	 <p>1-[[2-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 412,4 (M+H).
<u>49</u>	 <p>1-[[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метил]-3-</p>	ЖХМС: m/z 412,4 (M+H).

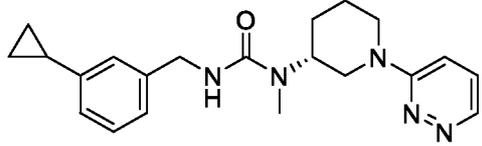
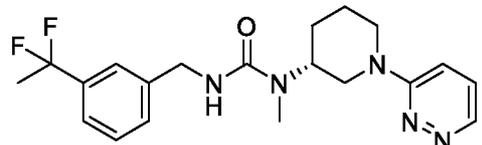
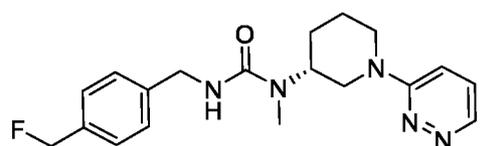
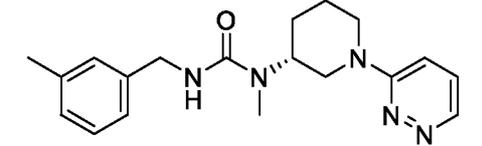
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	
<u>50</u>	 <p>3-[(2-фтор-5-метоксифенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 374,3 (M+H).
<u>51</u>	 <p>3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-1-[(2,4,5-трифторфенил)метил]мочевина</p>	1H ЯМР (400 МГц, cdcl3) δ 8,56 (д, 1H), 7,35–7,37 (м, 1H), 7,25–7,20 (м, 1H), 7,04–7,98 (м, 1H), 6,92–6,83 (м, 1H), 6,46 (ушир., 1H), 4,49 (д, 2H), 4,42 (д, 1H), 4,13 (д, 1H), 10
<u>52</u>	 <p>1-[(2,5-дифторфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 362,36 (M+H).
<u>53</u>	 <p>1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 362,26 (M+H).
<u>54</u>	 <p>1-метил-3-[(5-метил-1-бензофуран-2-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 380,3 (M+H).

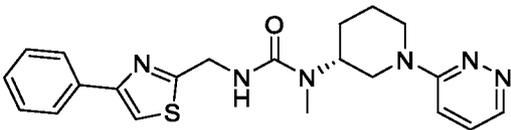
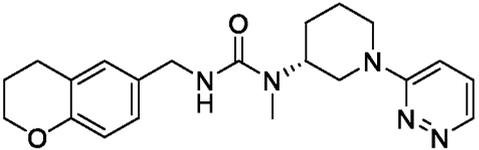
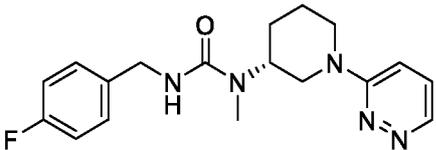
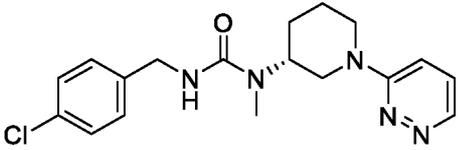
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>55</u>	 <p>3-[2-(3-метоксифенил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 370,4 (M+H).
<u>56</u>	 <p>1-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 376,37 (M+H).
<u>57</u>	 <p>1-[2-(2-фторфенил)этил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 358,36 (M+H).
<u>58</u>	 <p>3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-1-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}мочевина</p> <p style="text-align: center;">а</p>	ЖХМС: m/z 408,4 (M+H).
<u>59</u>	 <p>3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-1-{2-[3-(трифторметил)фенил]этил}мочевина</p>	ЖХМС: m/z 408,4(M+H).

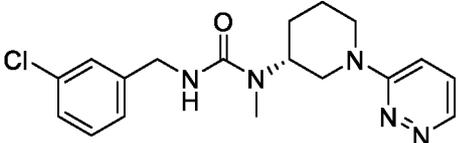
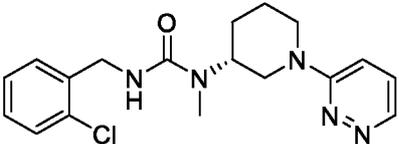
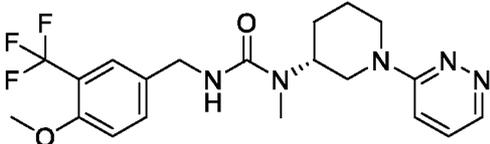
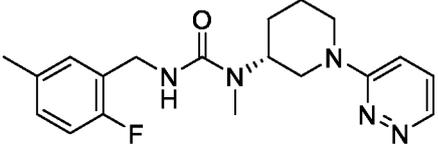
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	(трифторметил)фенил}этил} мочевин а	
<u>60</u>	 <p>1-[2-(3,4-дихлорфенил)этил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 408,3(M+H).
<u>61</u>	 <p>1-[(4-этинилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 350,35 (M+H).
<u>62</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-3-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 392,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 9,4, 1,0 Гц, 1H), 7,18–7,12 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,38–4,25 (м, 2H), 4,09 (дд, J = 9,8, 5,6 Гц, 1H), 3,04 (дд, J = 12,4, 11,5 Гц, 1H), 2,93–2,85 (м, 4H), 2,29 (д, J = 2,4 Гц, 3H), 1,92–1,84 (м, 3H), 1,74–1,61 (м, 1H).
<u>63</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 392,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,31–7,23 (м, 2H), 7,11 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 4,39–4,26 (м, 4H), 4,09 (дд, J = 9,6, 5,7 Гц, 1H), 3,04 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,93–2,85 (м, 4H), 2,31 (с, 3H),

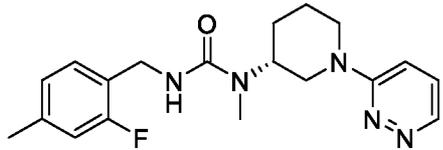
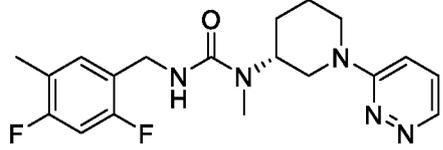
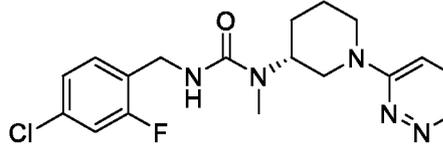
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		1,88 (дт, J = 9,6, 3,9 Гц, 3H), 1,74–1,62 (м, 1H).
<u>64</u>	 <p>1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-{2-[4-(трифторметокси)фенил]этил} мочевины</p>	<p>ЖХМС: m/z 424,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 12,7, 4,7 Гц, 3H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,38–4,21 (м, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,41 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 3,00 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,93–2,81 (м, 6H), 1,92–1,80 (м, 3H), 1,65 (дд, J = 14,5, 10,3 Гц, 1H).</p>
<u>65</u>	 <p>1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-{[4-(трифторметокси)фенил]метил} мочевины</p>	<p>ЖХМС: m/z 410 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,44–7,34 (м, 3H), 7,28 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,38–4,26 (м, 2H), 4,10 (дт, J = 11,1, 7,7 Гц, 1H), 3,09–2,99 (м, 1H), 2,95–2,84 (м, 4H), 1,97–1,82 (м, 3H), 1,67 (дт, J = 8,2, 6,1 Гц, 1H).</p>
<u>66</u>	 <p>1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил} мочевины</p>	<p>ЖХМС: m/z 410 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,41–7,34 (м, 2H), 7,29–7,21 (м, 2H), 7,14(с, 1H), 7,09(д, J=8,2 Гц, 1H), 4,37–4,20(м, 2H), 4,00(д, J=9,4 Гц, 1H), 3,43(т, J=7,3 Гц, 2H), 2,99 (дд, J = 12,4, 11,5 Гц, 1H), 2,91 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 2,86 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 1,91–1,81 (м, 3H), 1,70–1,58 (м, 1H).</p>

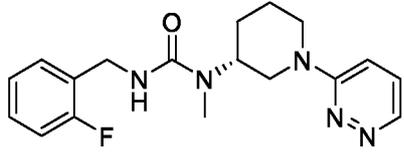
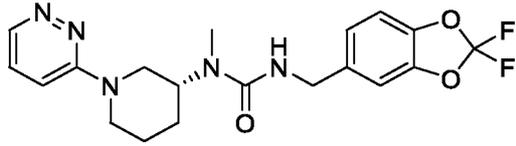
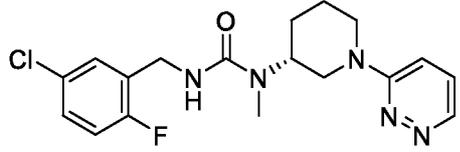
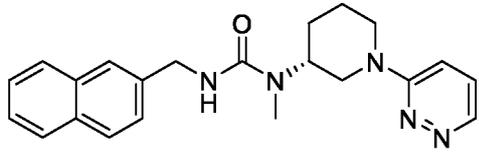
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>67</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-циклопропилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 400,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,33–7,24 (м, 2H), 7,08 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 4,36 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,30–4,24 (м, 1H), 4,13–4,03 (м, 1H), 3,08–3,00 (м, 1H), 2,94–2,86 (м, 4H), 2,16 (ддд, J = 8,4, 5,2, 3,2 Гц, 1H), 1,94–1,82 (м, 3H), 1,68 (дд, J = 10,6, 7,8 Гц, 1H), 1,04–0,93 (м, 2H), 0,66 (дт, J = 9,9, 5,1 Гц, 2H).</p>
<u>68</u>	 <p>3-{[3-(дифторметил)фенил]метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 376,2(M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,50–7,36 (м, 5H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 6,74 (т, J = 56,3 Гц, 1H), 4,44–4,26 (м, 4H), 4,17–4,05 (м, 1H), 3,05 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,93–2,86 (м, 4H), 1,93–1,86 (м, 3H), 1,74–1,62 (м, 1H).</p>
<u>69</u>	 <p>3-[(4-циклопропилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 366,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,00 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,42–4,23 (м, 4H), 4,17–4,05 (м, 1H), 3,03 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,93–2,82 (м, 4H), 1,93–1,82 (м, 4H), 1,68 (с, 1H), 0,92 (ддд, J = 8,4, 6,3, 4,3 Гц, 2H), 0,67–0,58 (м, 2H).</p>

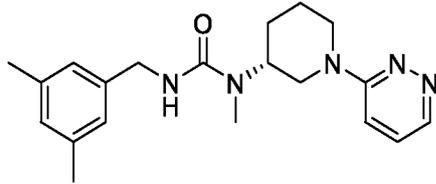
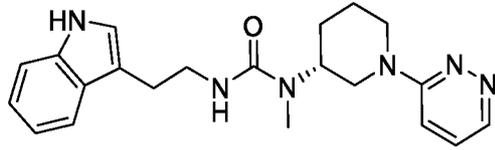
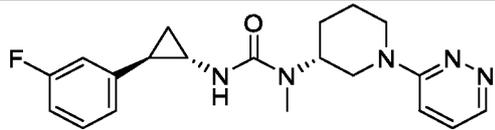
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>70</u>	 <p>3-[(3-циклопропилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 366,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,1 Гц, 1H), 7,16 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,08–6,97 (м, 2H), 6,92 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,43–4,22 (м, 4H), 4,10 (дт, J = 11,3, 7,6 Гц, 1H), 3,09–2,99 (м, 1H), 2,94–2,84 (м, 4H), 1,95–1,82 (м, 4H), 1,75–1,62 (м, 1H), 0,96–0,85 (м, 2H), 0,69–0,57 (м, 2H).</p>
<u>71</u>	 <p>3-{[3-(1,1-дифторэтил)фенил]метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 390,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,47–7,33 (м, 5H), 7,24 (дд, J = 9,3, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,37–4,21 (м, 4H), 4,06–3,94 (м, 1H), 3,02–2,94 (м, 1H), 2,85–2,77 (м, 4H), 1,95 (т, J = 18,8 Гц, 3H), 1,83–1,70 (м, 3H), 1,62–1,50 (м, 1H).</p>
<u>72</u>	 <p>3-{[4-(дифторметил)фенил]метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 376,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J = 16,3, 13,6, 6,2 Гц, 5H), 7,27 (дд, J = 9,4, 0,9 Гц, 1H), 6,72 (т, J = 56,4 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,38–4,26 (м, 2H), 4,10 (дт, J = 11,1, 7,8 Гц, 1H), 3,03 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,94–2,82 (м, 4H), 1,92–1,81 (м, 3H), 1,72–1,59 (м, 1H).</p>
<u>73</u>	 <p>1-метил-3-[(3-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 340,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 0,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,10 (ддд, J = 31,1, 19,2, 7,5 Гц, 4H), 4,41–4,24 (м, 4H), 4,11 (дд, J = 9,7, 5,5</p>

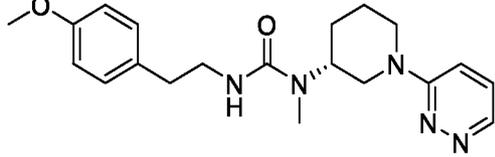
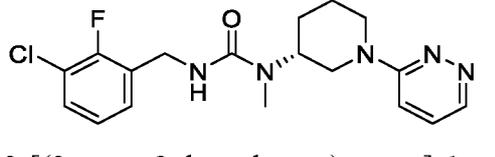
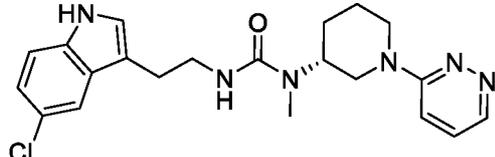
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		Гц, 1H), 3,04 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,95–2,84 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 1,93–1,83 (м, 3H), 1,74–1,61 (м, 1H).
<u>75</u>	 <p>1-метил-3-[(4-фенил-1,3-тиазол-2-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 409,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 5,2, 3,3 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,43–7,25 (м, 5H), 4,72 (с, 2H), 4,36 (т, J = 14,0 Гц, 2H), 4,18–4,05 (м, 1H), 3,15–3,04 (м, 1H), 2,99–2,85 (м, 4H), 1,97–1,85 (м, 3H), 1,76–1,62 (м, 1H).</p>
<u>76</u>	 <p>3-[(3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-6-ил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 382 (M+H).
<u>77</u>	 <p>3-[(4-фторфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 344,2(M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (дд, J = 4,4, 1,0 Гц, 1H), 7,30 (тдд, J = 10,3, 9,3, 2,7 Гц, 4H), 7,13 (т, J = 8,9 Гц, 2H), 7,00 (с, 1H), 4,38–4,15 (м, 4H), 3,99 (дд, J = 13,3, 9,4 Гц, 1H), 3,02–2,90 (м, 1H), 2,80 (с, 4H), 1,86–1,66 (м, 3H), 1,54 (д, J = 12,8 Гц, 1H).</p>
<u>78</u>	 <p>3-[(4-хлорфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 360,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,44–7,16 (м, 6H), 7,02 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,38–4,17(м, 4H), 3,99(т, J=11,3</p>

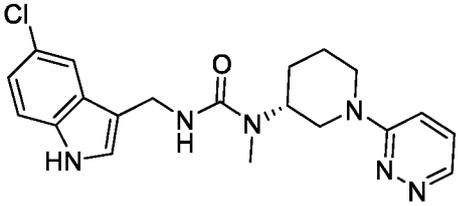
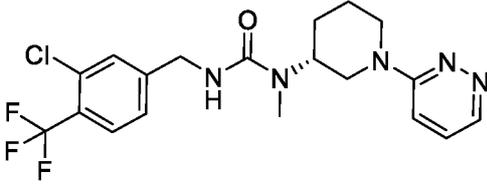
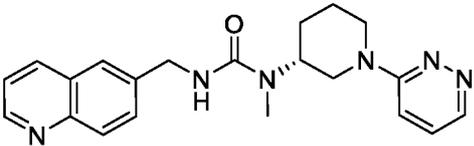
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[(4-хлорфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	Гц, 1H), 2,96(т, J=11,8 Гц, 1H), 2,86–2,74 (м, 4H), 1,76 (дд, J = 22,8, 7,9 Гц, 3H), 1,55 (т, J = 13,1 Гц, 1H).
<u>79</u>	 <p>3-[(3-хлорфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 360,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 9,2, 4,2 Гц, 1H), 7,34–7,16 (м, 5H), 4,41–4,25 (м, 4H), 4,15–4,05 (м, 1H), 3,05 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,95–2,85 (м, 4H), 1,94–1,84 (м, 3H), 1,74–1,62 (м, 1H).
<u>80</u>	 <p>3-[(2-хлорфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 360,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,42–7,18 (м, 6H), 4,48 (с, 2H), 4,41–4,28 (м, 2H), 4,12 (дд, J = 9,8, 5,5 Гц, 1H), 3,06 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,96–2,85 (м, 4H), 1,95–1,84 (м, 3H), 1,76–1,63 (м, 1H).
<u>81</u>	 <p>3-{[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 424,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J = 4,4, 1,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,37 (дд, J=9,4,4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=9,4,1,1 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,41–4,23 (м, 4H), 4,14–4,03 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,04 (дд, J = 12,4, 11,3 Гц, 1H), 2,95–2,84 (м, 4H), 1,88 (дт, J = 9,5, 4,2 Гц, 3H), 1,67 (дд, J = 11,4, 7,3 Гц, 1H).
<u>82</u>	 <p>3-[(2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 358,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 0,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,06–7,00 (м, 1H), 6,90 (дд, J = 10,1, 8,4 Гц, 1H),

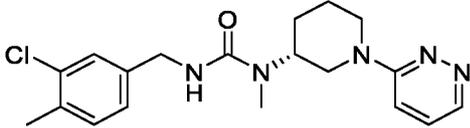
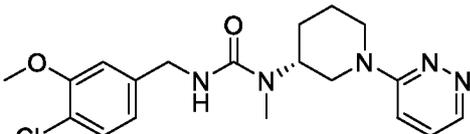
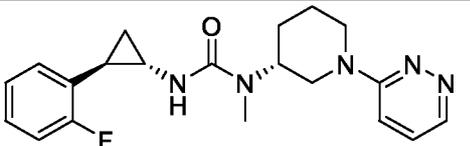
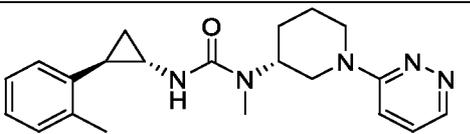
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		4,41–4,24 (м, 4H), 4,11 (дт, J = 11,2, 7,8 Гц, 1H), 3,04 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,92–2,84 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 1,93–1,84 (м, 3H), 1,69 (ддд, J = 12,6, 8,1, 3,4 Гц, 1H).
<u>83</u>	 <p>3-[(2-фтор-4-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 358,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,93(д, J=7,8 Гц, 1H), 6,87(д, J=11,4 Гц, 1H), 4,38 (д, J=10,8 Гц, 3H), 4,28 (дд, J = 12,5, 3,9 Гц, 1H), 4,10 (дд, J = 9,6, 5,7 Гц, 1H), 3,09–3,00 (м, 1H), 2,92 (м, 4H), 2,31 (с, 3H), 1,93–1,83 (м, 3H), 1,68 (дд, J = 12,8, 5,2 Гц, 1H).</p>
<u>84</u>	 <p>3-[(2,4-дифтор-5-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 376,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,30(дд, J=9,4, 1,1 Гц, 1H), 7,21(т, J=8,6 Гц, 1H), 6,82(т, J=9,9 Гц, 1H), 4,41–4,25 (м, 4H), 4,15–4,05 (м, 1H), 3,04 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,93–2,84 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 1,93–1,82 (м, 3H), 1,75–1,61 (м, 1H).</p>
<u>85</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 378,1(M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J = 4,4, 0,9 Гц, 1H), 7,41–7,26 (м, 3H), 7,20–7,06 (м, 2H), 4,43–4,25 (м, 4H), 4,09 (дт, J = 11,3, 7,6 Гц, 1H), 3,04 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,94–2,84 (м,</p>

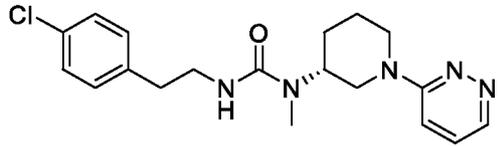
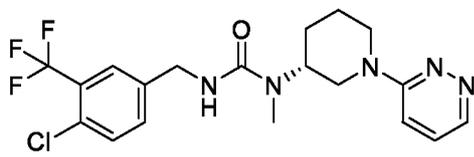
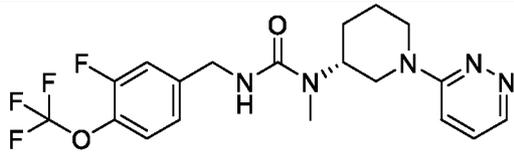
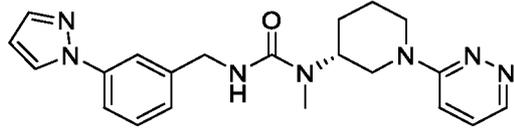
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		4H), 1,93–1,82 (м, 3H), 1,74–1,61 (м, 1H).
<u>86</u>	 <p>3-[(2-фторфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 344,2(M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 7,40–7,32 (м, 2H), 7,30–7,20 (м, 2H), 7,15–7,08 (м, 1H), 7,07–7,00 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,36 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 12,6, 3,7 Гц, 1H), 4,10 (дд, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 3,03 (дд, J = 12,3, 11,5 Гц, 1H), 2,92–2,84 (м, 4H), 1,87 (дд, J = 10,6, 4,6 Гц, 3H), 1,72–1,60 (м, 1H).</p>
<u>87</u>	 <p>3-[(2,2-дифтор-2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 406 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,29 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,11 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,36–4,25 (м, 2H), 4,13–4,05 (м, 1H), 3,07–3,01 (м, 1H), 2,94–2,86 (м, 4H), 1,89 (дд, J = 9,9, 4,8 Гц, 3H), 1,72–1,62 (м, 1H).</p>
<u>88</u>	 <p>3-[(5-хлор-2-фторфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 378,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,35–7,29 (м, 2H), 7,24 (ддд, J = 8,6, 4,4, 2,7 Гц, 1H), 4,43–4,26 (м, 4H), 4,10 (дд, J = 9,6, 5,7 Гц, 1H), 3,07 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,95–2,87 (м, 4H), 1,93–1,85 (м, 3H), 1,75–1,63 (м, 1H).</p>
<u>89</u>	 <p>3-[(2-нафтил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 376,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,84–7,77 (м, 3H), 7,74 (с, 1H), 7,48–7,39 (м, 3H), 7,34 (дд, J =</p>

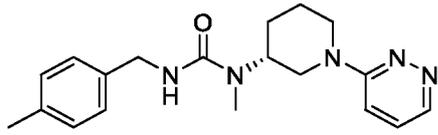
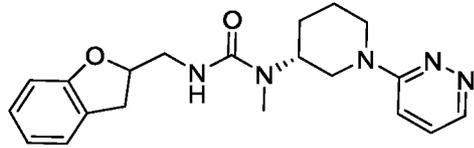
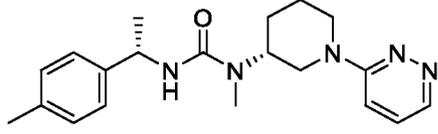
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	1-метил-3-[(нафталин-2-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,39–4,26 (м, 2H), 4,18–4,09 (м, 1H), 3,04 (дд, J = 12,4, 11,3 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,91–2,84 (м, 1H), 1,88 (дд, J = 13,6, 5,5 Гц, 3H), 1,73–1,62 (м, 1H).
<u>90</u>	 <p>3-[(3,5-диметилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 376,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (с, 1H), 7,37 (дд, J = 9,3, 4,1 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 6,90 (с, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,38 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 4,26 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,11 (дд, J = 9,7, 5,4 Гц, 1H), 3,04 (дд, J = 12,4, 11,3 Гц, 1H), 2,95 – 2,83 (м, 3H), 2,26 (с, 5H), 1,89 (дд, J = 10,8, 4,4 Гц, 2H), 1,76 – 1,58 (м, 1H).
<u>91</u>	 <p>3-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 379,4 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (с, 1H), 7,56 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09 – 7,02 (м, 2H), 7,01 – 6,93 (м, 1H), 4,36 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 4,17 (дд, J = 12,7, 3,8 Гц, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,54 – 3,44 (м, 2H), 3,02 – 2,93 (м, 3H), 2,85 (дд, J = 18,5, 8,0 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,92 – 1,78 (м, 3H), 1,61 (д, J = 8,6 Гц, 1H).
<u>92</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(3-фторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 370,2(M+H).

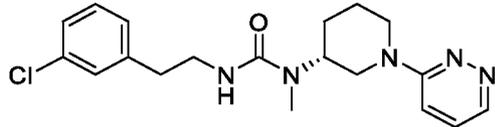
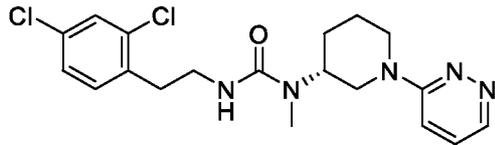
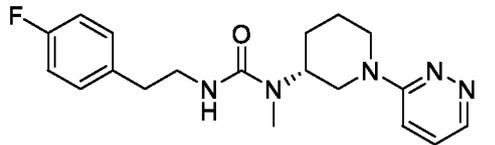
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	
<u>93</u>	 <p>3-[2-(4-метоксифенил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 370,4(M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,16–7,06 (м, 2H), 6,87–6,77 (м, 2H), 4,36 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=12,7,3,8 Гц, 1H), 4,01(д, J=5,5 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 3,5 Гц, 3H), 3,40–3,33 (м, 2H), 3,00 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,93–2,81 (м, 4H), 2,74 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,95–1,80 (м, 3H), 1,73–1,57 (м, 1H).</p>
<u>94</u>	 <p>3-[(3-хлор-2-фторфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 378,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (с, 1H), 7,43–7,25 (м, 4H), 7,11 (тд, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,40–4,25 (м, 2H), 4,09 (дт, J = 11,2, 7,6 Гц, 1H), 3,05 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,94–2,86 (м, 4H), 1,89 (тт, J = 9,6, 5,0 Гц, 3H), 1,75–1,63 (м, 1H).</p>
<u>95</u>	 <p>3-[2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 378,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,54(д, J=2,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=9,4,4,3 Гц, 1H), 7,26(д, J=8,6 Гц, 1H), 7,20(д, J=8,7 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,02 (дд, J=8,6,2,0 Гц, 1H), 4,36 (д, J=13,8 Гц, 1H), 4,13 (д, J= 12,3 Гц, 1H), 3,94 (с, 1H), 3,50–3,42 (м, 2H), 3,01–2,83 (м, 4H), 2,81 (с, 3H), 1,84 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,60 (д, J=9,1 Гц, 1H).</p>

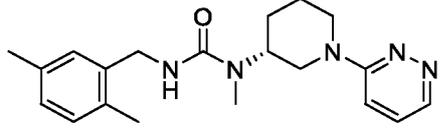
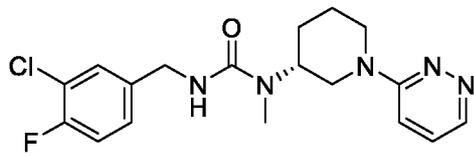
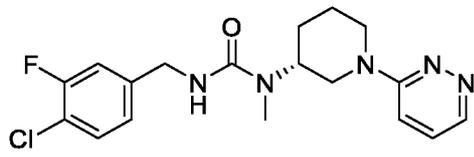
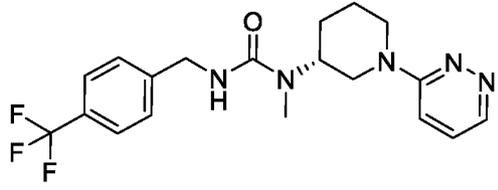
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>96</u>	 <p>3-[(5-хлор-1H-индол-3-ил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 388,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,04 (с, 1H), 8,57–8,47 (м, 1H), 7,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,37–7,31 (м, 2H), 7,28 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 9,3, 1,0 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 6,77 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,43–4,29 (м, 3H), 4,16 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 4,00 (т, J = 11,3 Гц, 1H), 2,98–2,91 (м, 1H), 2,76 (с, 4H), 1,81–1,67 (м, 3H), 1,55 (т, J = 13,1 Гц, 1H).</p>
<u>97</u>	 <p>3-{[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 428,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 9,3, 1,1 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,40–4,18 (м, 4H), 4,03–3,93 (м, 1H), 3,03–2,92 (м, 1H), 2,87–2,76 (м, 4H), 1,78 (дт, J = 9,8, 8,7 Гц, 3H), 1,61–1,46 (м, 1H).</p>
<u>98</u>	 <p>1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-[(хинолин-6-ил)метил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 377,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,80 (дд, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, J = 8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,35 (т, J = 14,5 Гц, 2H), 4,12 (с, 1H), 3,11–3,03 (м, 1H), 2,96–2,87 (м,</p>

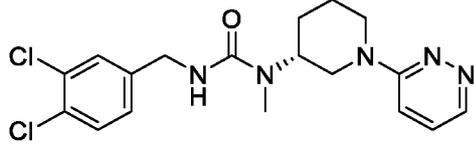
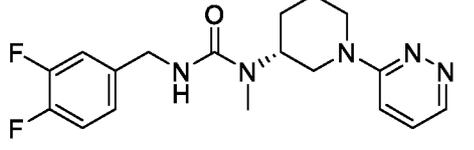
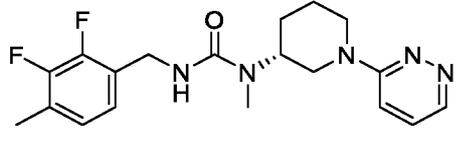
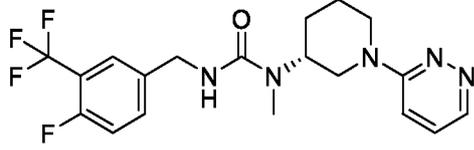
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		4H), 1,91 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 1,68 (с, 1H).
<u>99</u>	 <p>3-[(3-хлор-4-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 374,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (дд, J = 4,4, 1,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 7,31–7,22 (м, 3H), 7,14 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,00 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,34 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 4,28–4,15 (м, 3H), 3,98 (дд, J = 13,3, 9,2 Гц, 1H), 3,01–2,91 (м, 1H), 2,85–2,76 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 1,85–1,66 (м, 3H), 1,60–1,47 (м, 1H).</p>
<u>100</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метоксифенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 390,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 14,0, 4,6 Гц, 2H), 7,03 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,42 – 4,25 (м, 4H), 4,09 (дд, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,04 (дд, J = 12,4, 11,3 Гц, 1H), 2,96 – 2,81 (м, 4H), 1,96 – 1,80 (м, 3H), 1,79 – 1,59 (м, 1H).</p>
<u>101</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(2-фторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 370,2 (M+H).</p>
<u>102</u>		<p>ЖХМС: m/z 366,2 (M+H).</p>

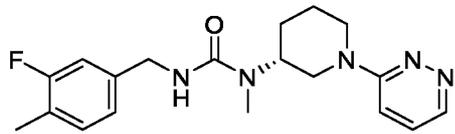
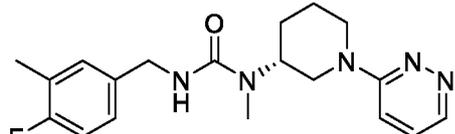
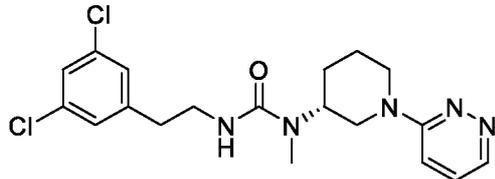
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	1-метил-3-[(1S,2R)-2-(2-метилфенил)циклопропил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	
<u>103</u>	 <p>3-[2-(4-хлорфенил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 374,2 (M+H).
<u>104</u>	 <p>3-{[4-хлор-3-(трифторметил)фенил]метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 374,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,54 (д, J = 1,1 Гц, 2H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,38–4,27 (м, 2H), 4,13–4,03 (м, 1H), 3,05 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,94–2,87 (м, 4H), 1,95–1,84 (м, 3H), 1,68 (дд, J = 11,2, 8,5 Гц, 1H).
<u>105</u>	 <p>3-{[3-фтор-4-(трифторметокси)фенил]метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 428,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,54–7,14 (м, 5H), 4,47–4,21 (м, 4H), 4,09 (с, 1H), 3,09–2,98 (м, 1H), 2,96–2,82 (м, 4H), 1,88 (д, J = 7,8 Гц, 3H), 1,68 (с, 1H).
<u>106</u>	 <p>1-метил-3-{[3-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил}-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 392,3 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,76 – 7,66 (м, 2H), 7,59 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,43 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,32 – 7,25 (м, 2H), 6,57 – 6,44 (м, 1H), 4,47 (д, J = 4,4

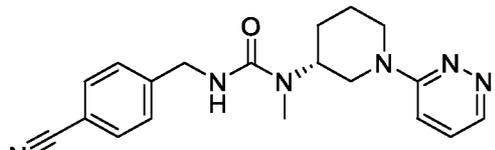
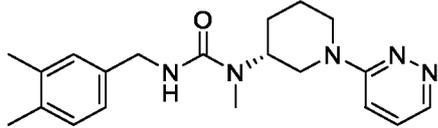
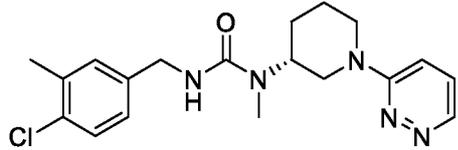
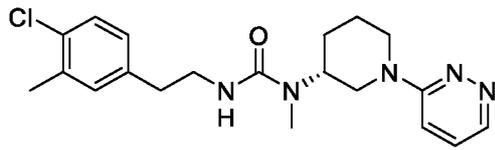
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		Гц, 2H), 4,38 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 4,18 – 4,05 (м, 1H), 3,10 – 3,00 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,91 – 2,81 (м, 1H), 1,90 (дд, J = 13,5, 6,0 Гц, 3H), 1,76 – 1,58 (м, 1H).
<u>107</u>	 <p>1-метил-3-[(4-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 340,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 9,3, 1,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 21,8, 8,0 Гц, 4H), 6,92 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,34 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,28–4,14 (м, 3H), 4,05–3,95 (м, 1H), 3,03–2,90 (м, 1H), 2,86–2,73 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,85–1,66 (м, 3H), 1,55 (дд, J = 15,2, 11,4 Гц, 1H).</p>
<u>108</u>	 <p>3-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 368,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (с, 1H), 7,43–7,36 (м, 1H), 7,29 (дд, J = 8,6, 4,6 Гц, 1H), 7,16–6,97 (м, 2H), 6,77 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,69 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,88 (дд, J = 9,5, 5,2 Гц, 1H), 4,39–4,21 (м, 2H), 4,03–3,87 (м, 1H), 3,56–3,41 (м, 2H), 3,28–3,21 (м, 1H), 3,04–2,85 (м, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,90–1,76 (м, 3H), 1,62 (с, 1H).</p>
<u>109</u>	 <p>1-метил-3-[(1S)-1-(4-метилфенил)этил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 354,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (с, 1H), 7,30 (с, 2H), 7,22 (д, J = 8,1 Гц, 3H), 7,10 (д, J = 7,9 Гц, 3H), 4,92 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 4,36 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 4,24 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 4,15 – 4,02 (м, 1H), 3,09 – 2,96 (м, 1H), 2,95 – 2,83 (м,</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		5H), 2,29 (с, 4H), 1,87 (т, J = 7,7 Гц, 4H), 1,65 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 1,47 (д, J = 7,1 Гц, 4H).
<u>110</u>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 374 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 – 8,38 (м, 1H), 7,19 – 7,03 (м, 5H), 6,95 (дд, J = 9,3, 1,0 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,25 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 4,11 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 3,81 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 3,49 (дд, J = 13,2, 6,1 Гц, 2H), 2,97 – 2,80 (м, 5H), 2,77 (с, 3H), 1,90 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 1,83 – 1,68 (м, 2H), 1,64 – 1,47 (м, 1H).
<u>111</u>	 <p>3-[2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 480,3 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,7, 3,0 Гц, 2H), 7,26 (кв.д, J = 8,2, 2,8 Гц, 3H), 4,35 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 4,23 (дд, J = 12,7, 3,9 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,58–3,37 (м, 2H), 3,09–2,84 (м, 4H), 2,82 (с, 3H), 1,96–1,79 (м, 3H), 1,74–1,55 (м, 1H).
<u>112</u>	 <p>3-[2-(4-фторфенил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 358,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 9,4, 1,1 Гц, 1H), 7,23 – 7,16 (м, 2H), 7,05 – 6,89 (м, 2H), 4,35 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 4,24 (дд, J = 12,5, 3,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,43 – 3,35 (м, 2H), 3,00 (дд, J = 12,5, 11,4 Гц, 1H), 2,94 – 2,85 (м, 1H), 2,85 – 2,75 (м, 5H), 1,87 (ддд, J = 12,6, 10,3, 5,4 Гц, 3H), 1,74 – 1,58 (м, 1H).

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>113</u>	 <p>3-[(2,5-диметилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 354,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,1 Гц, 1H), 7,13–6,88 (м, 3H), 4,41–4,26 (м, 4H), 4,12 (дт, J = 11,6, 8,0 Гц, 1H), 3,10–3,02 (м, 1H), 2,94–2,84(м,4H), 2,28 (д, J=4,9 Гц,6H), 1,90 (дд, J=10,9,8,9 Гц,3H), 1,68(д, J=9,4 Гц,1H).</p>
<u>114</u>	 <p>3-[(3-хлор-4-фторфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 378,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,45–7,33 (м, 2H), 7,33–7,23 (м, 2H), 7,16 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 4,42–4,26 (м, 4H), 4,15–4,01 (м, 1H), 3,10–2,98 (м, 1H), 2,95–2,84 (м, 4H), 1,98–1,82 (м, 3H), 1,76–1,58 (м, 1H).</p>
<u>115</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 378,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (дд, J = 4,4, 1,0 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 7,30–7,22 (м, 2H), 7,14 (дд, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,36–4,18 (м, 4H), 3,97 (дд, J = 13,3, 9,1 Гц, 1H), 3,01–2,91 (м, 1H), 2,86–2,74 (м, 4H), 1,86–1,67 (м, 3H), 1,59–1,46 (м, 1H).</p>
<u>116</u>	 <p>1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-{[3-(трифторметил)фенил]метил} мочеви на</p>	<p>ЖХМС: m/z 394,1(M+H).</p>

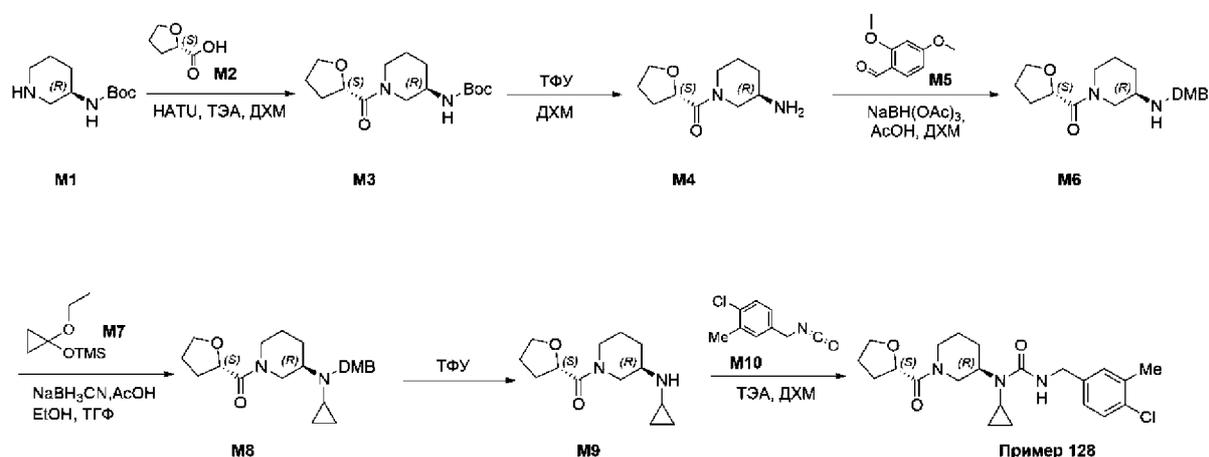
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>117</u>	 <p>3-[(3,4-дихлорфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 394,1(M+H).</p>
<u>118</u>	 <p>1-[(3,4-дифторфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 394,1(M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,31 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,25–7,15 (м, 2H), 7,13 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,40–4,29 (м, 4H), 4,11 (дт, J = 11,2, 7,6 Гц, 1H), 3,06 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,96–2,87 (м, 4H), 1,91 (тт, J = 9,6, 4,9 Гц, 3H), 1,69 (дд, J = 15,6, 6,3 Гц, 1H).</p>
<u>119</u>	 <p>1-[(2,3-дифтор-4-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 376,1(M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,30 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,99 (дт, J = 14,6, 7,6 Гц, 2H), 4,42 (с, 2H), 4,37 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 4,14–4,05 (м, 1H), 3,08–3,00 (м, 1H), 2,94–2,85 (м, 4H), 2,26 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 1,93–1,83 (м, 3H), 1,67 (д, J = 9,1 Гц, 1H).</p>
<u>120</u>	 <p>1-[(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 412,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 9,2, 6,1 Гц, 2H), 7,45 (дд, J = 10,8, 8,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 9,3, 1,1 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,38–4,18 (м, 4H), 3,97 (дд, J = 13,2, 9,2 Гц, 1H), 3,00–2,92 (м, 1H),</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		2,87–2,74 (м, 4H), 1,77 (дт, J = 24,0, 11,8 Гц, 3H), 1,62–1,47 (м, 1H).
<u>121</u>	 <p>1-[(3-фтор-4-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 358,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (с, 1H), 7,29 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 11,9, 9,4 Гц, 2H), 4,44–4,23 (м, 5H), 4,10 (с, 1H), 3,10–2,98 (м, 1H), 2,95–2,83 (м, 5H), 2,22 (д, J = 1,6 Гц, 4H), 1,97–1,80 (м, 4H), 1,68 (с, 1H).</p>
<u>122</u>	 <p>1-[(4-фтор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 358,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 9,2, 4,3 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17(д, J=7,5 Гц, 1H), 7,12(ддд, J=7,3, 4,9, 2,1 Гц, 1H), 6,98–6,91(м, 1H), 4,38(д, J=13,3 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,28 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,15–4,07 (м, 1H), 3,04 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,93–2,87 (м, 4H), 2,24 (д, J = 1,8 Гц, 3H), 1,89 (дт, J = 9,5, 3,9 Гц, 3H), 1,75–1,63 (м, 1H).</p>
<u>123</u>	 <p>3-[2-(3,5-дихлорфенил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 408,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 7,29 – 7,16 (м, 3H), 6,47 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,32 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 4,13 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 13,4, 9,2 Гц, 1H), 3,30 – 3,26 (м, 3H), 3,00 – 2,88 (м, 1H), 2,86 – 2,71 (м, 6H), 1,84 – 1,64 (м, 3H), 1,52 (т, J = 13,1 Гц, 1H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>124</u>	 <p>3-[(4-цианофенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 351,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,81–7,74 (м, 2H), 7,46(д, J=8,4 Гц,2H),7,35(дд, J=9,3,4,4 Гц,1H),7,24(дд, J=9,3,1,2 Гц, 1H), 7,11 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,38–4,22 (м, 4H), 3,98 (дд, J = 13,4, 9,3 Гц, 1H), 3,01–2,91 (м, 1H), 2,85–2,75 (м, 4H), 1,77 (дт, J = 8,9, 8,4 Гц, 3H), 1,54 (дд, J = 15,2, 11,2 Гц, 1H).</p>
<u>125</u>		<p>ЖХМС: m/z 354,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 1,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,10 – 6,96 (м, 3H), 4,47 – 4,22 (м, 4H), 4,16 – 4,02 (м, 1H), 3,03 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,93 – 2,81 (м, 4H), 2,22 (д, J = 6,3 Гц, 6H), 1,88 (дт, J = 9,7, 4,1 Гц, 3H), 1,77 – 1,58 (м, 1H).</p>
<u>126</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 374,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 15,2, 8,3 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,40–4,25 (м, 4H), 4,09 (дд, J = 9,7, 5,7 Гц, 1H), 3,08–3,00 (м, 1H), 2,94–2,85 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,89 (дд, J = 11,2, 4,4 Гц, 3H), 1,74–1,61 (м, 1H).</p>
<u>127</u>		<p>ЖХМС: m/z 388 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,27(дд, J=9,4,1,2 Гц,1H),7,22(д, J=8,1 Гц,1H),7,13(д, J= 1,6 Гц, 1H),</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[2-(4-хлор-3-метилфенил)этил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	7,01 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 4,34 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 4,23 (дд, J = 12,7, 4,0 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 3,39 (тт, J = 8,4, 4,4 Гц, 2H), 3,00 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,89 (дд, J = 18,7, 8,0 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,76 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,92–1,80 (м, 3H), 1,71–1,57 (м, 1H).

Пример 128: Синтез 3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-циклопропил-1-((R)-1-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-3-ил)мочевины



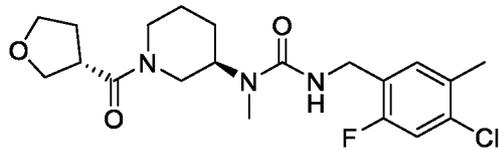
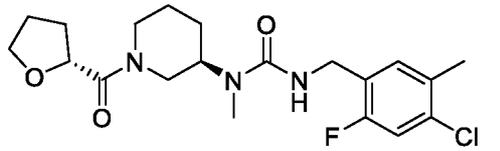
К смеси **M2** (116 мг, 1,0 ммоль) и NATU (474 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли ТЭА (253 мг, 2,5 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при к. т. в течение 30 мин к вышеуказанной смеси добавляли **M1** (200 мг, 0,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов в атмосфере N₂. Затем смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя смесью PE/EtOAc=от 100:0 до 3:1) с получением **M3** (250 мг, 88,8%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭИР) m/z: 299 (M+H)⁺. К раствору **M3** (250 мг, 0,84 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли по каплям ТФУ (2 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного **M4** (160 мг, 96,3 %) в виде желтого масла без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z: 199 (M+H)⁺. К раствору **M4** (160 мг, 0,81 ммоль) и **M5** (148 мг, 0,89

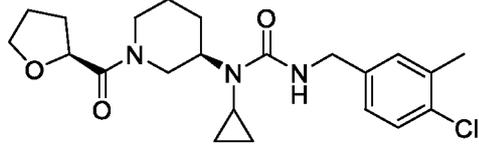
ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли АсОН (145 мг, 2,42 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем к вышеуказанной смеси по каплям добавляли NaBH(OAc)₃ (510 мг, 2,42 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи в атмосфере N₂. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью PE/EtOAc=от 100:0 до = 2:1) с получением **М6** (100 мг, 35,6 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭИР) m/z: 349 (M+H)⁺. К смеси **М6** (100 мг, 0,29 ммоль), **М7** (125 мг, 0,72 ммоль) и АсОН (52 мг, 0,86 ммоль) в ТГФ (12 мл) и EtOH (6 мл) добавляли NaBH₃CN (55 мг, 0,86 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи в атмосфере N₂. После охлаждения реакцию гасили насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат выпаривали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (элюируя PE/EtOAc=от 100:0 до = 2:1) с получением **М8** (50 мг, 44,8 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭИР) m/z: 389 (M+H)⁺. Раствор **М8** (50 мг, 0,13 ммоль) в ТФУ (4 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного **М9** (30 мг, 97,8%) в виде пурпурного масла без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z: 239 (M+H)⁺.

К смеси **М9** (30 мг, 0,13 ммоль) и ТЭА (39 мг, 0,39 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) по каплям добавляли раствор **М10** (22,9 мг, 0,13 ммоль) в безводном ДХМ (2 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. Затем реакцию смесь разбавляли водой (20 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Комбинированные органические слои отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя смесью ДХМ/MeOH от 100:0 до 20:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Gemini 5 мкм C18 250*21,2 мм, H₂O/MeCN (5-95%)/0,1% HCOOH) с получением соединения **примера 128** (11 мг, 0,026 ммоль, выход 20,81 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z: 420 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28 (дд, J = 8,2, 2,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 10,5, 4,1 Гц, 1H), 4,74–4,67 (м, 1H), 4,53–4,39 (м, 1H), 4,39–4,26 (м, 2H), 4,02–3,87 (м, 2H), 3,86–3,44 (м, 2H), 3,30–3,10 (м, 1H), 3,00–2,46 (м, 2H), 2,33 (д, J =

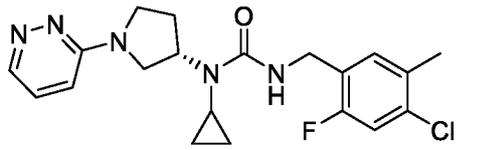
9,2 Гц, 3H), 2,32–2,13 (м, 2H), 2,05–1,79 (м, 5H), 1,66–1,39 (м, 1H), 1,02–0,87 (м, 2H), 0,85–0,66 (м, 2H).

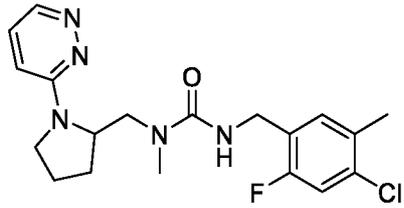
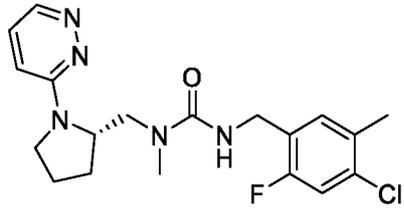
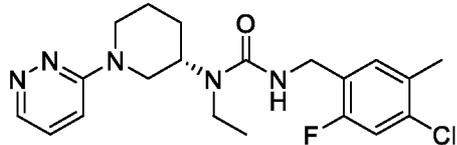
Соединения в следующей таблице были получены тем же способом, что и в примере 128, начиная с соответствующего коммерчески доступного амида M2 и других ранее описанных или коммерчески доступных промежуточных соединений.

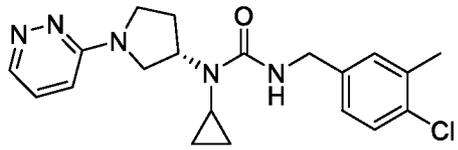
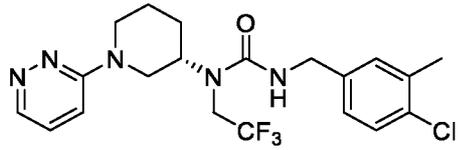
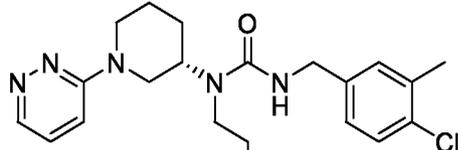
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>129</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-[(3S)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 412 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (дд, J = 8,0, 3,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 9,7, 6,2 Гц, 1H), 4,52–4,29 (м, 3H), 4,12–3,98 (м, 1H), 3,95–3,74 (м, 5H), 3,48–3,39 (м, 1H), 3,17–3,09 (м, 1H), 3,05–2,96 (м, 1H), 2,85 (д, J = 7,5 Гц, 3H), 2,74 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,51 (тд, J = 13,0, 2,3 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,12 (ддт, J = 17,1, 13,6, 7,6 Гц, 2H), 1,89–1,77 (м, 3H), 1,59–1,44 (м, 1H).</p>
<u>130</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-[(2R)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 412 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 9,7, 6,6 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 14,1, 8,0 Гц, 1H), 4,50–4,29 (м, 3H), 4,13–3,98 (м, 1H), 3,97–3,79 (м, 3H), 3,17–3,08 (м, 1H), 2,93 (дд, J = 18,6, 7,7 Гц, 1H), 2,85 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 2,74 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,52 (тд, J = 13,0, 2,3 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28–2,12 (м, 1H), 2,03 (ддд, J = 12,9, 10,3, 6,6 Гц, 1H), 1,97–1,87 (м, 2H), 1,86–1,78 (м, 3H), 1,65 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 1,48 (д, J = 9,6 Гц, 1H).</p>
<u>131</u>		ЖХМС: m/z 420,2 (M+H).

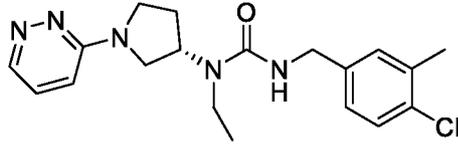
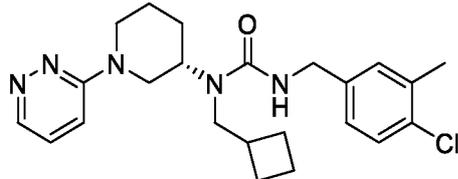
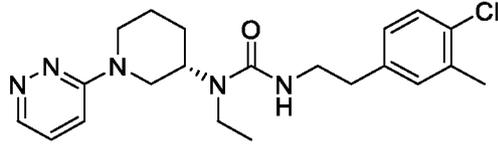
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-[(3S)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,18 (дд, $J = 8,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,04–6,97 (м, 1H), 6,81 (дт, $J = 26,1, 5,9$ Гц, 1H), 4,45–4,34 (м, 1H), 4,23 (дд, $J = 12,3, 5,8$ Гц, 2H), 3,88 (ддд, $J = 16,4, 14,3, 8,2$ Гц, 2H), 3,79–3,65 (м, 3H), 3,45–3,29 (м, 2H), 3,07–2,83 (м, 1H), 2,49–2,36 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,17–1,91 (м, 3H), 1,90–1,68 (м, 2H), 1,51–1,28 (м, 1H), 0,92–0,78 (м, 2H), 0,74–0,54 (м, 2H).</p>

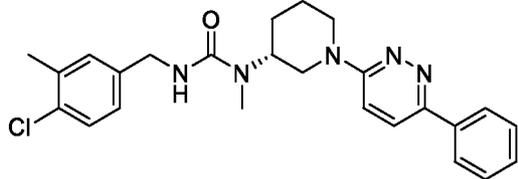
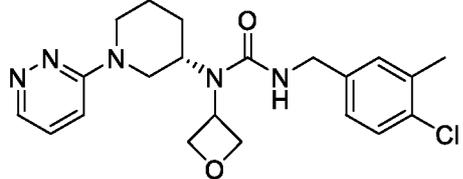
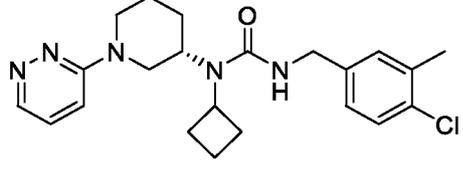
Следующие примеры были синтезированы в соответствии с общей процедурой А с помощью коммерчески доступных строительных блоков:

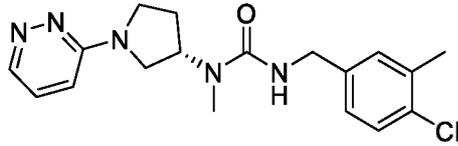
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>132</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 404 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,30 (дд, $J = 4,5, 1,1$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J = 9,2, 4,5$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 6,81 (дд, $J = 9,2, 1,2$ Гц, 1H), 4,48 (дд, $J = 9,2, 7,9$ Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,65 (дд, $J = 15,3, 6,8$ Гц, 2H), 3,50 (дд, $J = 10,2, 8,1$ Гц, 1H), 3,34 (дд, $J = 17,7, 9,0$ Гц, 1H), 2,50–2,39 (м, 2H), 2,23–2,14 (м, 4H), 0,85 (ддд, $J = 6,9, 4,8, 2,8$ Гц, 2H), 0,66 (кв.д, $J = 6,4, 3,1$ Гц, 2H). (м, 1H), 2,49–2,36 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,17–1,91 (м, 3H), 1,90–1,68 (м, 2H), 1,51–1,28 (м, 1H), 0,92–0,78 (м, 2H), 0,74–0,54 (м, 2H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>133</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-метил-3-[[1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-2-ил]метил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 392 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,36 (с, 1H), 3,68 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 3,57 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,18 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,29 (д, J = 15,1 Гц, 3H), 2,12 (ддд, J = 26,3, 13,1, 5,9 Гц, 4H).</p>
<u>134</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-метил-3-[[[(2S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-2-ил]метил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 392 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=9,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,36 (с, 1H), 3,68 (д, J = 14,1 Гц, 1H), 3,57 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 3,31 (с, 4H), 3,17 (с, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,12 (ддд, J = 26,1, 13,1, 5,8 Гц, 4H).</p>
<u>135</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-этил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 392 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,31–7,20 (м, 2H), 7,11 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,44–4,30 (м, 4H), 4,05–3,95 (м, 1H), 3,36 (ддд, J = 14,3, 7,2, 3,5 Гц, 2H), 3,09–3,01 (м, 1H), 2,92 (тд, J = 13,1, 2,4 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,98–1,83 (м, 3H), 1,74–1,58 (м, 1H), 1,19 (т, J = 7,1 Гц, 3H).</p>

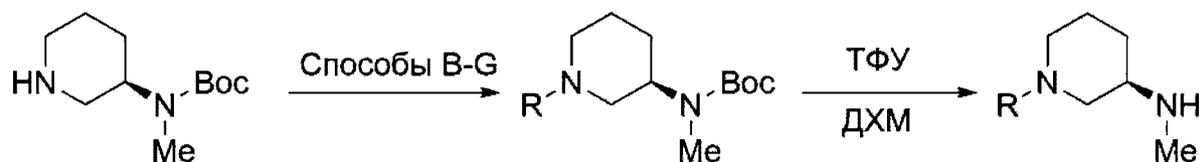
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>136</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 386 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,40 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,65–4,52 (м, 1H), 4,33 (д, J=4,4 Гц, 2H), 3,75 (т, J=9,3 Гц, 2H), 3,61 (дд, J=10,1, 8,1 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=17,7, 9,0 Гц, 1H), 2,55 (ддд, J=13,1, 8,4, 4,7 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,31–2,24 (м, 1H), 0,98–0,91 (м, 2H), 0,81–0,71 (м, 2H).</p>
<u>137</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-1-(2,2,2-трифторэтил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 442(M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,40(дд, J=9,4,4,4 Гц, 1H), 7,30(дд, J=9,4,1,1 Гц, 1H), 7,25(д, J=8,3 Гц, 2H), 7,14(дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,50(д, J=13,0 Гц, 1H), 4,42(д, J=4,6 Гц, 2H), 4,38–4,29 (м, 1H), 4,20 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,97(дд, J=16,4, 8,7 Гц, 1H), 3,80 (тд, J=11,3, 5,6 Гц, 1H), 3,11–3,01 (м, 2H), 2,01–1,87 (м, 3H), 1,70–1,59 (м, 1H).</p>
<u>138</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-пропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 402 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,37–7,32 (м, 2H), 7,26–7,21 (м, 2H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,98(д, J=5,6 Гц, 1H), 4,31–4,18(м, 4H), 3,87(д, J=11,6 Гц, 1H), 3,11 (дд, J = 12,7, 6,8 Гц, 2H), 2,97 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,84 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,79 (т, J = 15,2 Гц, 3H),</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		1,50 (дд, J = 14,6, 7,0 Гц, 3H), 0,85 (т, J = 7,3 Гц, 3H).
<u>139</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-этил-3-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 374,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,40 (дд, J = 9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21(с, 1H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=9,2,1,2 Гц, 1H), 4,87–4,80(м, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,78–3,71 (м, 2H), 3,50–3,39 (м, 2H), 3,37–3,33 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,26 (дд, J = 8,4, 6,0 Гц, 2H), 1,20 (т, J = 7,2 Гц, 3H).</p>
<u>140</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-(циклобутилметил)-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 428,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,31–7,22 (м, 3H), 7,14–7,08 (м, 1H), 4,44–4,22 (м, 4H), 3,75 (ддд, J = 15,2, 7,7, 3,9 Гц, 1H), 3,42 (дд, J = 15,1, 7,6 Гц, 1H), 3,26 (дд, J = 15,2, 6,8 Гц, 1H), 3,14–3,05 (м, 1H), 2,97 (тд, J = 13,2, 2,5 Гц, 1H), 2,59 (дт, J = 15,0, 7,5 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,11–1,74 (м, 9H), 1,70–1,56 (м, 1H).</p>
<u>141</u>	 <p>3-[2-(4-хлор-3-метилфенил)этил]-1-этил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 428,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,6, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,6,1,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,13(д, J=1,6 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 8,0,2,0 Гц, 1H), 4,34–4,23(м, 2H), 3,87(д, J=4,8 Гц, 1H), 3,42 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,37–3,32 (м, 1H), 3,25 (дд, J = 15,2, 7,2 Гц, 1H), 3,03–2,88 (м, 2H), 2,78 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,29 (с,</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		3H), 1,94–1,83 (м, 3H), 1,71–1,52 (м, 1H), 1,11 (т, J = 7,2 Гц, 3H).
<u>142</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(6-фенилпиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 450,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,93–7,88 (м, 2H), 7,83 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,50–7,40 (м, 3H), 7,35 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,29–7,23 (м, 2H), 7,12 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,45–4,32 (м, 4H), 4,14 (дт, J = 13,7, 7,0 Гц, 1H), 3,10 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,97 (дд, J = 12,9, 2,3 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,92 (дд, J = 15,3, 5,2 Гц, 3H), 1,71 (д, J = 12,4 Гц, 1H).</p>
<u>143</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-(оксетан-3-ил)-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 416 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,6, 4,4 Гц, 1H), 7,30–7,16 (м, 3H), 7,12–7,05 (м, 1H), 4,98 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,84–4,73 (м, 3H), 4,56–4,48 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,27 (с, 1H), 4,20 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 3,68–3,62 (м, 1H), 3,30–3,21 (м, 1H), 3,00 (тд, J = 13,2, 2,8 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,08–1,78 (м, 3H), 1,62 (дт, J = 13,2, 4,0 Гц, 1H).</p>
<u>144</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 414,4 (M+H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>145</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 360,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,5, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 9,2, 1,2 Гц, 1H), 5,04 (п, J = 7,8 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,80–3,64 (м, 2H), 3,46 (ддд, J = 18,1, 13,5, 7,9 Гц, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,36 (д, J = 9,7 Гц, 3H), 2,27–2,14 (м, 2H).</p>

Общий промежуточный синтез, способы B-G



Способ В: $K_2CO_3/CsF/DMCO$ при $90^\circ C$ в течение 16 часов

Способ С: $Pd(OAc)_2/DavePhos/t-BuONa$ /толуол при $100^\circ C$ в течение 16 часов

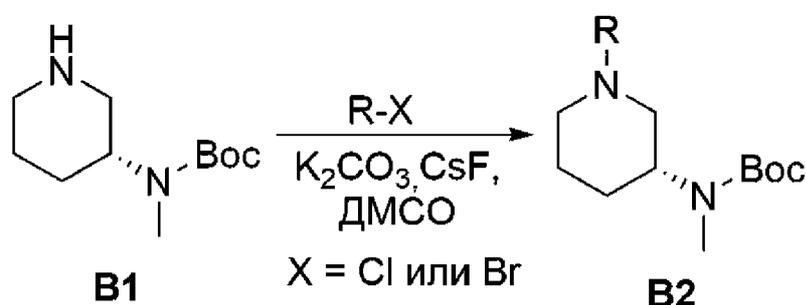
Способ D: $Pd(OAc)_2/RuPhos/LiHMDS/ТГФ$ при $70^\circ C$ в течение 2~8 часов

Способ E: $XPhos-Pd-G1/XPhos/LiHMDS/ТГФ$ при $70^\circ C$ в течение 2~8 часов

Способ F: $RuPhos-Pd-G2/RuPhos/LiHMDS/ТГФ$ при $70^\circ C$ в течение 2~16 часов

Способ G: CuI/L -пролин/ $K_2CO_3/DMCO$

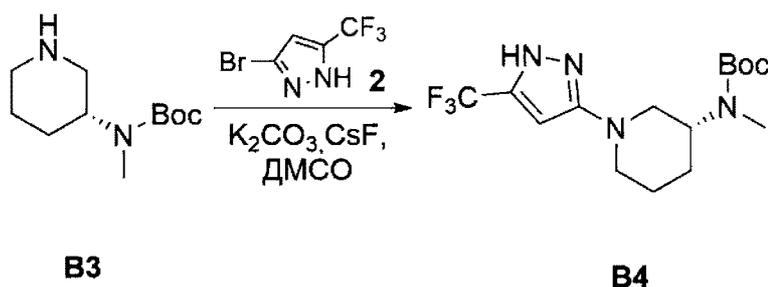
Общая методика В:



К смеси соединения **B1** (1,0 экв.) и арилгалогенида (1,1 экв.) в $DMCO$ (0,1 моль/л) добавляли K_2CO_3 (3,0 экв.) и CsF (0,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли H_2O и дважды экстрагировали $EtOAc$. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной

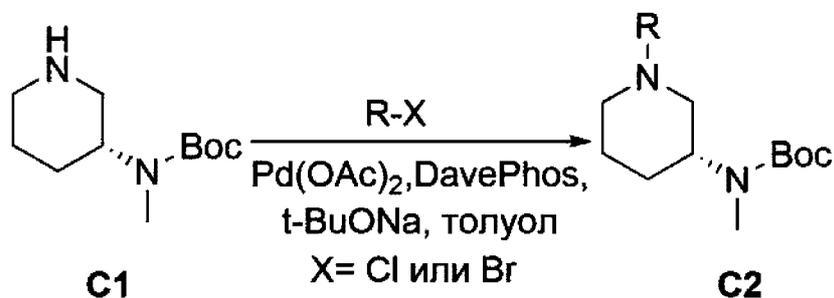
хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения **B2**.

Пример синтеза общей методики В:



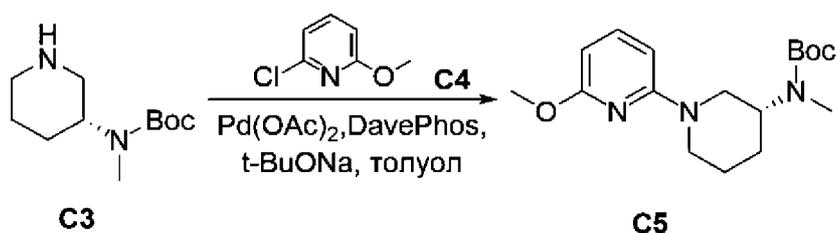
К смеси соединения **B3** (100 мг, 0,47 ммоль) и соединения **2** (101 мг, 0,47 ммоль) в ДМСО (8 мл) добавляли K_2CO_3 (194 мг, 1,40 ммоль) и CsF (15 мг, 0,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл * 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью PE: EtOAc=от 10:1 до 2:1) с получением **B4** (140 мг, выход 87,5 %) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z 349 (M+H)⁺

Общая методика С:



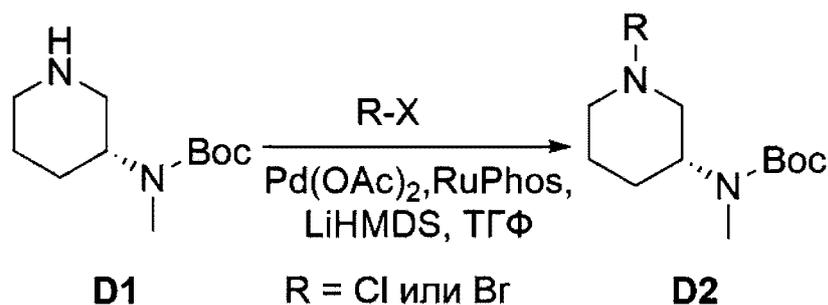
К смеси соединения **C1** (1,2 экв.) и арилгалогенида (1,0 экв.) в толуоле добавляли t-BuONa (2,0 экв.), DavePhos (0,1 экв.) и $Pd(OAc)_2$ (0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Затем смесь разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения **C2**.

Пример синтеза общей методики С:



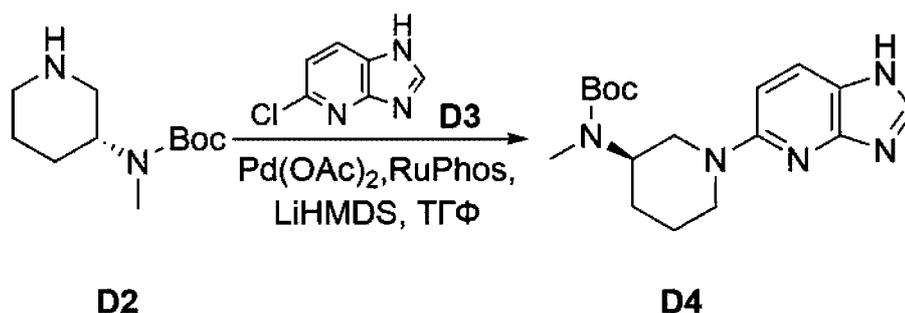
К смеси **C3** (0,58 г, 2,72 ммоль) и **C4** (0,3 г, 2,09 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли t-BuONa (410 мг, 4,18 ммоль), DavePhos (83 мг, 0,21 ммоль) и Pd(OAc)₂ (47 мг, 0,21 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Затем смесь разбавляли EtOAc (30 мл), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя PE: EtOAc=от 50:1 до 20:1) с получением соединения **C5** (0,58 г, выход 87 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭИР) m/z: 322 (M+H)⁺.

Общая методика D:



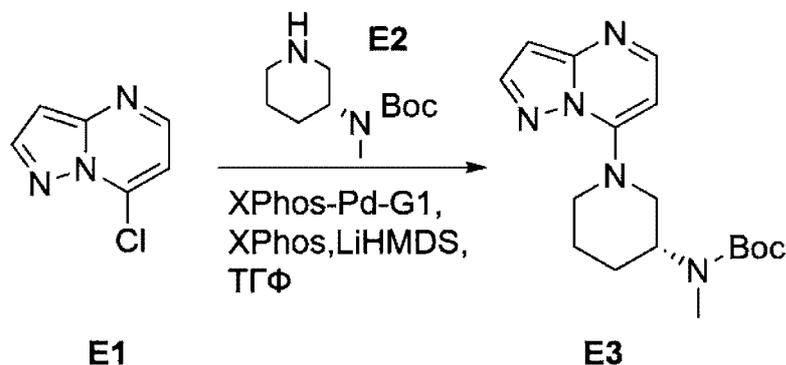
К смеси амина **D1** (1,1 экв.) и арилгалогенида (1,0 экв.) в ТГФ добавляли раствор LiHMDS в ТГФ (5,0 экв., 1 М), RuPhos (0,1 экв.) и Pd(OAc)₂ (0,1 экв.) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Затем смесь гасили водн. NH₄Cl и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного соединения **D2**.

Пример синтеза общей методики D:



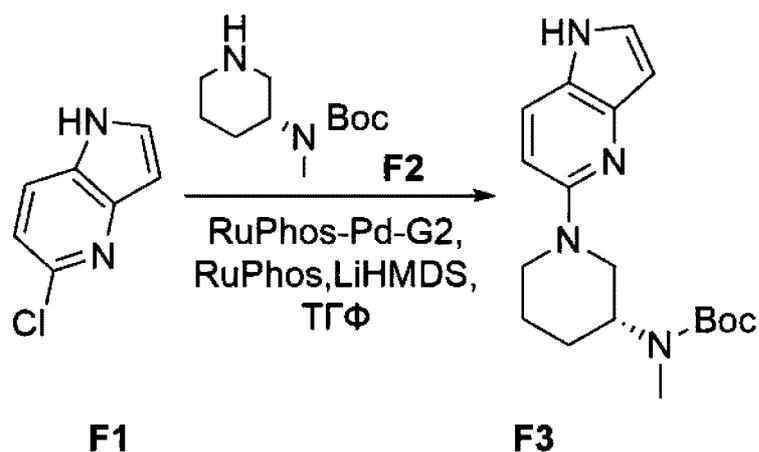
К смеси **D2** (153 мг, 0,72 ммоль) и **D3** (100 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли LiHMDS (3,3 мл, 1 М в ТГФ), RuPhos (31 мг, 0,07 ммоль) и Pd(OAc)₂ (15 мг, 0,07 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Затем смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя PE:EtOAc=от 50:1 до 5:1) с получением **D4** (115 мг, выход 53 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z: 332 (M+H)⁺.

Пример основной методики E:



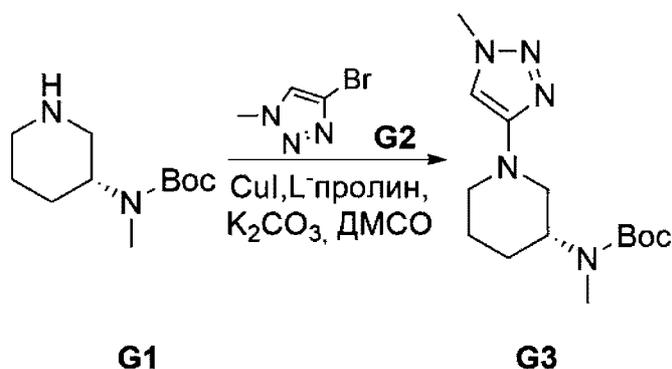
К смеси **E1** (100 мг, 0,65 ммоль) и **E2** (182 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (18 мл) добавляли XPhos-Pd-G1 (25 мг, 0,03 ммоль), XPhos (33 мг, 0,07 ммоль) и LiHMDS (2,6 мл, 1 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Затем смесь гасили водн. NH₄Cl (40 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя PE:EtOAc= от 20:1 до 3:1) с получением **E3** (130 мг, выход 60 %) в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ЭИР) m/z: 332 (M+H)⁺.

Пример основной методики F:



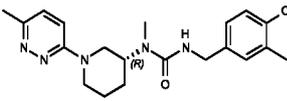
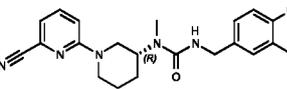
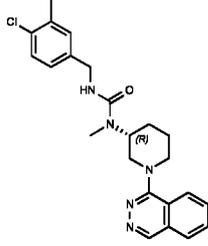
К смеси **F1** (200 мг, 1,311 ммоль) и **F2** (280 мг, 1,311 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли RuPhos (61 мг, 0,131 ммоль) и RuPhos-Pd-G2 (101 мг, 0,131 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 минут по каплям добавляли LiHMDS (3,14 мл, 1М в ТГФ) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение еще 3 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя PE:EtOAc = от 50:1 до 2:1) с получением **F3** (160 мг, выход 37 %) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) m/z: 331(M+H)⁺.

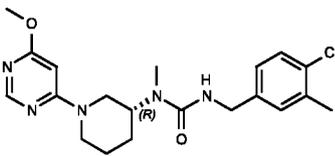
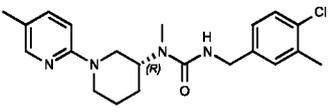
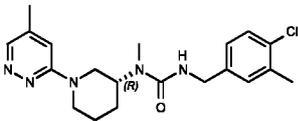
Пример основной методики G:

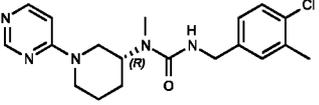
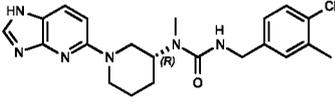
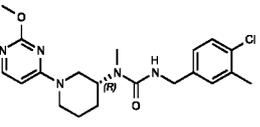


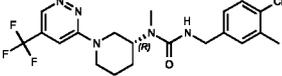
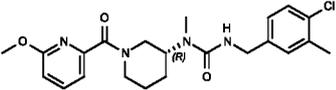
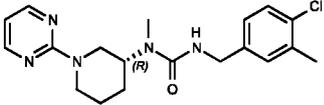
К раствору **G2** (200 мг, 1,235 ммоль) и **G1** (265 мг, 1,235 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли CuI (47 мг, 0,247 ммоль), L-пролин (28 мг, 0,247 ммоль) и K₂CO₃ (512 мг, 3,704 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь гасили водн. NH₄Cl (30 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали ДХМ: MeOH = от 100:1 до 20:1) с получением **G3** (160 мг, выход 44 %) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) m/z: 296 (M+H)⁺.

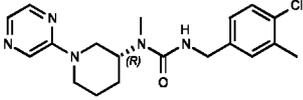
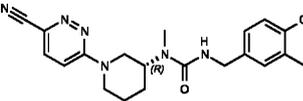
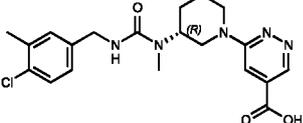
Примеры в таблице ниже были получены из соответствующих исходных веществ, описанных ранее, или коммерчески доступных исходных веществ с помощью аналогичных способов, описанных выше.

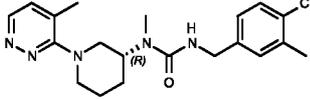
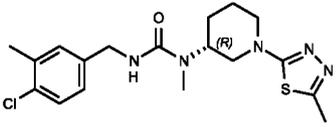
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>146</u>	<i>B</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(6-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 416 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,38 (д, J = 0,8 Гц, 2H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,31–4,18 (м, 2H), 4,11 (дт, J = 11,2, 7,7 Гц, 1H), 3,07–2,99 (м, 1H), 2,94–2,85 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,92–1,83 (м, 3H), 1,74–1,61 (м, 1H).</p>
<u>147</u>	<i>B</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(6-цианопиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 398 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (дд, J = 8,9, 7,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,12–7,05 (м, 2H), 7,01 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 4,37–4,24 (м, 4H), 4,11–4,01 (м, 1H), 2,96 (дд, J = 12,5, 11,3 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,81 (тд, J = 13,0, 2,4 Гц, 1H), 2,33 (д, J = 5,1 Гц, 3H), 1,89–1,81 (м, 3H), 1,69–1,57 (м, 1H).</p>
<u>148</u>	<i>C</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(1,2,3,4,5,6-гексгидрохинолин-2-ил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 424 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,15 (с, 1H), 8,19 (дд, J = 6,0, 3,5 Гц, 1H), 8,05 (дд, J = 6,1, 3,1 Гц, 1H), 7,96–7,90 (м, 2H), 7,26–7,21 (м, 2H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,89 (дд, J = 27,3, 12,2 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 3,03 (с, 1H), 2,91 (с, 3H),</p>

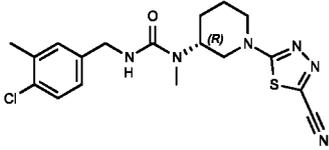
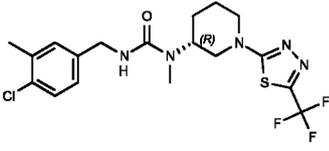
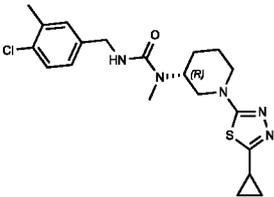
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(фталазин-1-ил)пиперидин-3-ил)мочевина	2,30 (с, 3H), 1,97 (дд, J = 6,4, 3,5 Гц, 3H), 1,92–1,84 (м, 1H).
<u>149</u>	C	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(6-метоксипиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина</p>	ЖХМС: m/z 404 (M+H).
<u>150</u>	C	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	ЖХМС: m/z 387 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,18 (с, 1H), 7,82 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,12 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,93 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,27–4,16 (м, 2H), 4,15–4,05 (м, 2H), 3,93 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 2,76 (д, J = 10,3 Гц, 4H), 2,70–2,62 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,75–1,65 (м, 3H), 1,51 (дд, J = 14,0, 9,7 Гц, 1H).
<u>151</u>	C		ЖХМС: m/z 388 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,13–7,08 (м, 2H), 4,38–4,24 (м, 4H), 4,08 (дд, J = 9,9, 5,4 Гц, 1H), 3,05–

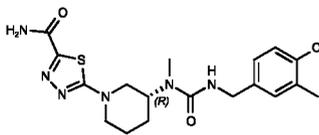
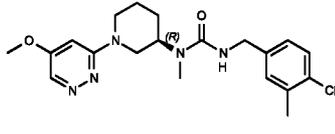
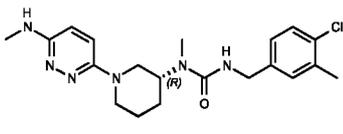
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(5-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)мочевина	2,97 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,88–2,82 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,92–1,82 (м, 3H), 1,74–1,60 (м, 1H).
<u>152</u>	<i>B</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	ЖХМС: m/z 374 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (с, 1H), 8,09 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,10 (дд, J=8,2,1,7 Гц, 1H), 6,90(д, J=6,3 Гц, 1H), 4,48(д, J=20,4 Гц, 2H) , 4,36–4,27(м, 2H), 4,13–4,02 (м, 1H), 3,10 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,94 (дд, J = 9,8, 6,3 Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,98–1,82 (м, 3H), 1,61 (дт, J = 12,5, 3,5 Гц, 1H).
<u>153</u>	<i>E</i>	 <p>(R)-1-(1-(1H-имидазо[4,5-b]пиперидин-5-ил)пиперидин-3-ил)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метилмочевина</p>	ЖХМС: m/z 413 (M+H).
<u>154</u>	<i>C</i>		ЖХМС: m/z 404,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 7,29–7,19 (м, 2H), 7,09 (дд, J=8,0,1,8 Гц, 1H), 6,42 (д, J=6,3

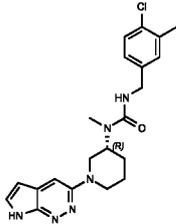
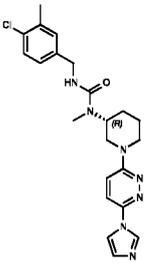
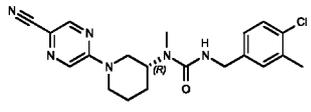
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(2-метоксипиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина	Гц,1H), 4,40(с,1H), 4,31(д, J= 4,7 Гц, 2H), 4,11–4,03 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,03 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,87 (д, J = 11,8 Гц, 4H), 2,34 (с, 3H), 1,99–1,80 (м, 4H), 1,65–1,54 (м, 1H).
<u>155</u>	<i>B</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(5-(трифторметил)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	ЖХМС: m/z 442 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,11 (дд, J = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 4,39 (дд, J = 12,6, 3,7 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,17–4,07 (м, 1H), 3,15–3,07 (м, 1H), 3,00–2,93 (м, 1H), 2,91 (д, J = 6,2 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,91 (ддд, J = 12,7, 10,2, 5,5 Гц, 3H), 1,75–1,61 (м, 1H).
<u>156</u>	<i>C</i>	 <p>(R)-3-(3-хлор-2-метилбензил)-1-(1-(6-метоксипиколиноил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина</p>	ЖХМС: m/z 431,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79–7,67 (м, 1H), 7,25 (дд, J = 13,3, 8,3 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 13,9, 6,7 Гц, 2H), 7,04–6,79 (м, 2H), 4,65–4,51 (м, 1H), 4,36–4,11 (м, 3H), 3,94–3,77 (м, 4H), 3,20 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 3,03–2,88 (м, 3H), 2,81–2,66 (м, 2H), 2,33 (д, J = 10,4 Гц, 3H), 1,96–1,67 (м, 4H).
<u>157</u>	<i>B</i>		ЖХМС: m/z 374,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,24 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 7,31–7,20 (м, 2H), 7,11(д, J=8,1 Гц,1H),6,91(д, J=5,5 Гц,1H),6,54(т,J=4,8 Гц, 1H), 4,71–4,59

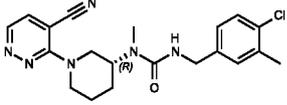
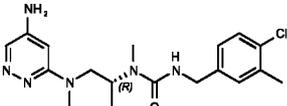
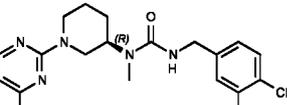
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)мочевина	(м, 2H), 4,34–4,26 (м, 2H), 3,97 (дд, J = 10,1, 5,2 Гц, 1H), 2,97 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,85–2,76 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,91–1,79 (м, 3H), 1,66–1,53 (м, 1H).
<u>158</u>	<i>B</i>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пирозин-2-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 374,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=2,4,1,5 Гц, 1H), 7,71(д, J=2,7 Гц, 1H), 7,27(д, J= 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,1, 1,6 Гц, 1H), 4,36–4,26 (м, 4H), 4,07 (дд, J = 9,6, 5,5 Гц, 1H), 3,01–2,94 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,87–2,79 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,90–1,81 (м, 3H), 1,71–1,59 (м, 1H).
<u>159</u>	<i>B</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(6-цианопиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина</p>	ЖХМС: m/z 374,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 9,0, 4,9 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,11 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,44 (дд, J = 31,8, 11,2 Гц, 2H), 4,20 (кв.д, J = 15,5, 5,8 Гц, 2H), 4,04–3,94 (м, 1H), 3,11 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,99–2,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,87–1,65 (м, 3H), 1,58–1,45 (м, 1H).
<u>160</u>	<i>B</i>		ЖХМС: m/z 418,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,11 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 4,44–4,33 (м,

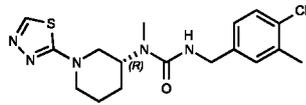
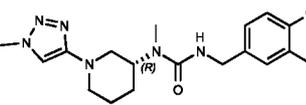
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(R)-6-(3-(3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метилуреидо)пиперидин-1-ил)пиридазин-4-карбоновая кислота	2H), 4,32 (с, 2H), 4,13 (дд, J = 10,2, 5,9 Гц, 1H), 3,16–3,09 (м, 1H), 3,02–2,94 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,97–1,87 (м, 3H), 1,72 (дд, J = 14,0, 9,8 Гц, 1H).
<u>161</u>	C	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(4-метилпиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 388,4 (M+H).
<u>162</u>	B	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	ЖХМС: m/z 394,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,30 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 4,20 (ддд, J = 11,2, 10,3, 4,8 Гц, 1H), 3,83–3,72 (м, 2H), 3,20 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 3,09–3,01 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,90–1,80 (м, 3H), 1,79–1,70 (м, 1H).

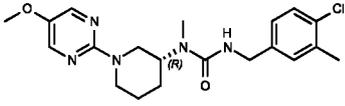
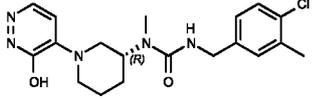
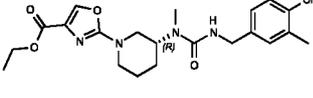
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>163</u>	B	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(5-циано-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 405,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J=8,2,1,7 Гц, 1H), 4,31 (д, J=4,1 Гц, 2H), 4,22 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,00 (д, J= 11,3 Гц, 1H), 3,91 (дд, J = 12,4, 4,3 Гц, 1H), 3,43–3,35 (м, 1H), 3,23 (тд, J = 12,7, 2,9 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,97–1,74 (м, 4H).</p>
<u>164</u>	B	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-[5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 448,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 4,31 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 4,26–4,19 (м, 1H), 3,96 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,88 (дд, J = 12,4, 4,5 Гц, 1H), 3,36 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,19 (тд, J = 12,7, 2,7 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,33 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,95–1,84 (м, 3H), 1,82–1,72 (м, 1H).</p>
<u>165</u>	B	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,36–4,26 (м, 2H), 4,18 (тд, J = 10,8, 5,5 Гц, 1H), 3,83–3,70 (м, 2H), 3,19 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 3,08–3,00 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,20 (тт, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 1,90–1,72 (м, 4H), 1,14–1,08 (м, 2H), 0,95–0,89 (м, 2H).</p>

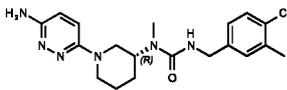
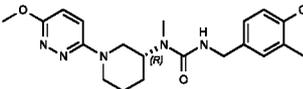
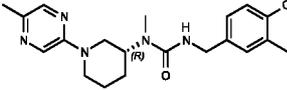
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина	
<u>166</u>	<i>B</i>	 <p>(R)-5-(3-(3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метилуреидо)пиперидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,30–7,24 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 4,22 (дд, J = 7,7, 3,5 Гц, 1H), 3,92 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 3,35–3,31 (м, 1H), 3,16 (тд, J = 12,8, 2,8 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,95–1,82 (м, 3H), 1,81–1,72 (м, 1H).</p>
<u>167</u>	<i>E</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(5-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 404 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20 (с, 1H), 7,30–7,19 (м, 2H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,34(д, J=18,1 Гц, 3H), 4,23 (дд, J=12,7,3,5 Гц, 1H), 4,10 (дт, J=10,3,7,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,04 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,96–2,85 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,94–1,82 (м, 3H), 1,77–1,59 (м, 1H).</p>
<u>168</u>	<i>C</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(5-метил-1H-пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)уреидо</p>	<p>ЖХМС: m/z 403,4 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (с, 1H), 7,36 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 7,28–7,20 (м, 2H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,22–4,13 (м, 1H), 4,05–3,90 (м, 2H), 2,95–2,88 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,83–</p>

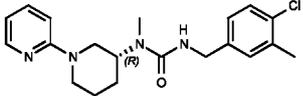
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(1-(6-(метиламино)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)мочевина	2,75 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,90–1,77 (м, 3H), 1,77–1,62 (м, 1H).
<u>169</u>	<i>F</i>	 (R)-1-(1-(7H-пирроло[2,3-с]пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метилмочевина	ЖХМС: m/z 413,2 (M+H).
<u>170</u>	<i>E</i>	 (R)-1-(1-(6-(1H-имидазол-1-ил)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метилмочевина	ЖХМС: m/z 440,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,43 (с, 1H), 7,92–7,87 (м, 2H), 7,56 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,34(д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23(с, 1H), 7,14–7,09 (м, 2H), 6,96 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,28–4,17 (м, 3H), 4,00 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 3,06–2,99 (м, 1H), 2,86 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,84–1,69 (м, 3H), 1,56 (д, J = 12,8 Гц, 1H).
<u>171</u>	<i>B</i>		ЖХМС: m/z 399,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,49 (дд, J = 27,4, 12,4 Гц, 2H),

<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(5-цианопиразин-2-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина	4,36–4,26 (м, 2H), 4,07 (тд, J = 11,2, 5,6 Гц, 1H), 3,13–3,06 (м, 1H), 2,98–2,88 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,94–1,85 (м, 3H), 1,63 (дт, J = 22,3, 8,6 Гц, 1H).
<u>172</u>	<i>B</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(4-цианопиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина</p>	ЖХМС: m/z 399,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,77 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 12,7, 4,8 Гц, 2H), 7,10 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 4,39 (дд, J = 13,4, 2,2 Гц, 1H), 4,35–4,28 (м, 3H), 4,25–4,13 (м, 1H), 3,24 (дд, J = 12,4, 11,3 Гц, 1H), 3,14–3,05 (м, 1H), 2,90 (д, J = 4,9 Гц, 3H), 2,31 (д, J = 7,9 Гц, 3H), 1,97–1,77 (м, 4H).
<u>173</u>	<i>D</i>	 <p>(R)-1-(1-(5-аминопиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метилмочевина</p>	ЖХМС: m/z 389,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,49 (с, 1H), 7,94 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,33 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,18–4,09 (м, 1H), 4,05 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 3,94 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,12–3,05 (м, 1H), 2,96 (дд, J = 18,7, 7,8 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,88 (дд, J = 10,1, 4,8 Гц, 3H), 1,74–1,62 (м, 1H).
<u>174</u>	<i>E</i>		ЖХМС: m/z 404,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,92 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,12–7,07 (м, 1H), 5,99 (д, J

<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(4-метоксипиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина	= 5,7 Гц, 1H), 4,71–4,54 (м, 2H), 4,37–4,24 (м, 2H), 4,06–3,95 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,97 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,81 (дд, J = 19,3, 7,8 Гц, 1H), 2,31 (д, J = 14,5 Гц, 3H), 1,91–1,77 (м, 3H), 1,67–1,52 (м, 1H).
<u>175</u>	B	 <p>(R)-1-(1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперидин-3-ил)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 404,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,79 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,11 (дд, J = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,97 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,23–4,17 (м, 2H), 4,15–4,08 (м, 1H), 3,79 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,69 (дд, J = 12,0, 4,4 Гц, 1H), 3,18 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,04 (дт, J = 12,6, 6,2 Гц, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,81–1,62 (м, 4H).</p>
<u>176</u>	G	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 377,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,31 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,25 (дт, J = 8,9, 3,9 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,62 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 3,53 (дд, J = 11,4, 4,2 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,77 (т, J = 11,3 Гц, 1H), 2,63 (тд, J = 11,8, 2,9 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,87–1,67 (м, 4H).</p>

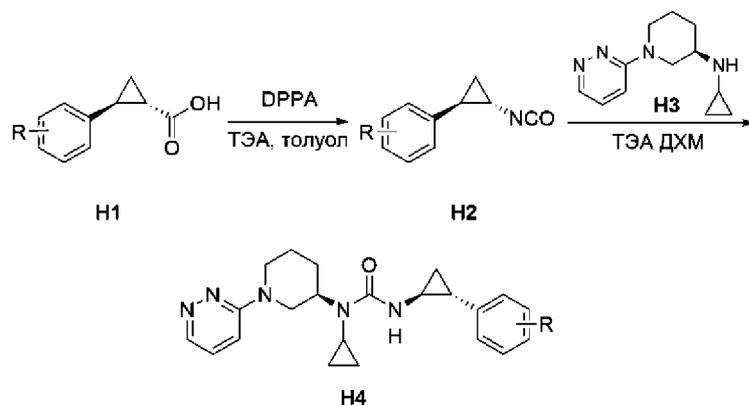
<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>177</u>	<i>C</i>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(5-метоксипиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 404,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,98 (с, 2H), 7,28 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,12 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,60–4,51 (м, 1H), 4,46 (дд, J = 12,5, 4,1 Гц, 1H), 4,38–4,28 (м, 2H), 3,98–3,87 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,94 (дд, J = 12,4, 11,4 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,79 (тд, J = 12,9, 2,5 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,83 (ддд, J = 16,9, 11,3, 3,2 Гц, 3H), 1,64–1,53 (м, 1H).</p>
<u>178</u>	<i>D</i>	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(3-гидроксипиридазин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 390,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,67 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,30–7,19 (м, 2H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 18,3 Гц, 3H), 4,11 (дд, J = 50,5, 11,3 Гц, 2H), 2,95–2,88 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,72 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,90–1,71 (м, 4H).</p>
<u>179</u>	<i>B</i>	 <p>этил(R)-2-(3-(3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метилуреидо)пиперидин-1-ил)оксазол-4-карбоксилат</p>	<p>ЖХМС: m/z 435,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,98 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,32–4,28 (м, 4H), 4,13 (с, 1H), 3,98 (д, J = 12,6 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,93 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,89–1,70 (м, 4H), 1,32 (т, J = 7,1 Гц, 3H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>180</u>	C	 <p>1-[(3R)-1-(6-аминопиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-метилмочевина</p>	ЖХМС: m/z 389,2 (M+H).
<u>181</u>	C	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(6-метоксипиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилмочевина</p>	ЖХМС: m/z 4031 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,36 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,29–7,21 (м, 2H), 7,12 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,17–4,03 (м, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,97 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,88–2,80 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,90–1,76 (м, 3H), 1,75–1,60 (м, 1H).
<u>182</u>	C	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(5-метилпиридазин-2-ил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	ЖХМС: m/z 388,4 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,10 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,11 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,27–4,17 (м, 2H), 4,07 (дд, J = 11,8, 7,4 Гц, 1H), 2,98–2,90 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,84 (тд, J = 13,2, 2,4 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,85 (т, J = 9,8 Гц, 3H), 1,74–1,57 (м, 1H).

<u>Пример</u>	<u>Способ</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
183	B	 <p>(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(пиридин-2-ил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 388,4 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,93 (дд, J = 5,1, 1,1 Гц, 1H), 7,52 (ддд, J = 8,9, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 7,31–7,16 (м, 2H), 7,11 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,61 (дд, J = 6,7, 5,4 Гц, 1H), 4,34 (д, J=1,9 Гц, 2H), 4,23–4,12(м, 2H), 4,05(д, J=10,7 Гц, 1H), 2,97–2,75(м, 5H), 2,33 (д, J=10,8 Гц, 3H), 1,85 (тд, J = 12,6, 5,9 Гц, 3H), 1,65 (дд, J = 12,3, 3,4 Гц, 1H).</p>

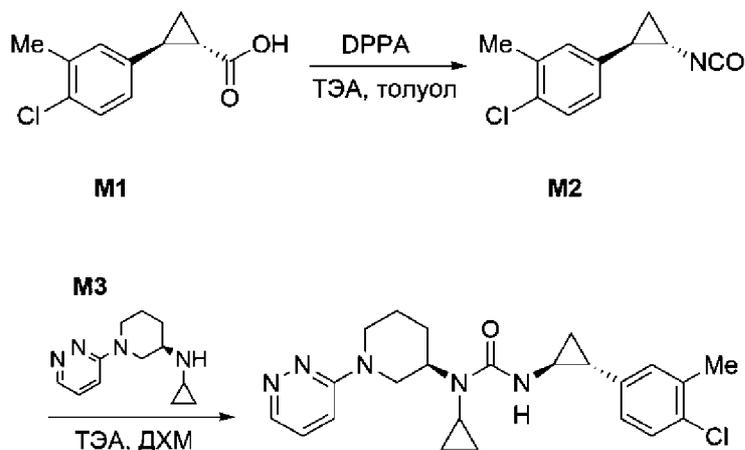
Общая методика H:

В виде основной процедуры приведенные ниже примеры синтезировали по следующей общей схеме



К раствору соединения **H1** (1 экв.) в толуоле добавляли ТЭА (2 экв.) и DPPA (1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. После охлаждения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. К раствору соединения **H3** (1 экв.) в ДХМ добавляли ТЭА (3 экв.) и соединение **H2** (1 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере N₂. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с ДХМ/MeOH) с получением соединения **H4**.

Пример 184: Синтез 3-((1S,2R)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил)-1-циклопропил-1-((R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)мочевины

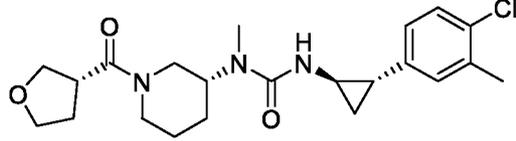
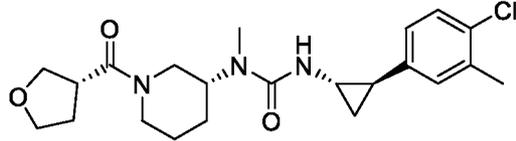
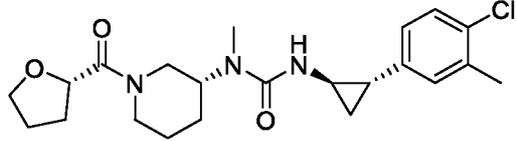


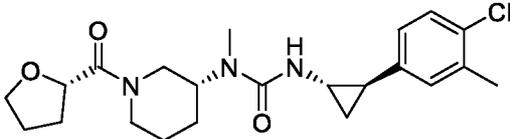
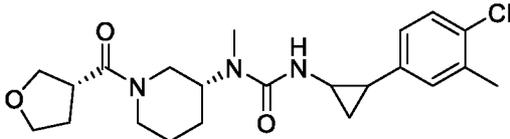
Пример 184

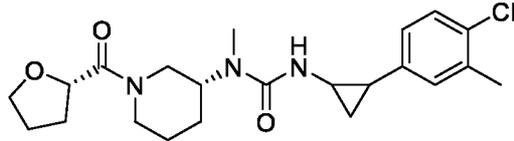
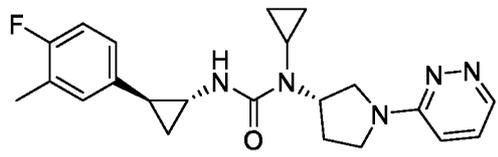
К раствору **M1** (200 мг, 0,952 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли ТЭА (192 мг, 1,904 ммоль) и DPPA (314 мг, 1,142 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. После охлаждения смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **M2** (197 мг, выход 99,9 %) без дополнительной очистки. К раствору **M3** (207 мг, 0,952 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (288 мг, 2,856 ммоль) и **M2** (197 мг, 0,952 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере N₂. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали от 1 % MeOH в ДХМ до 5 % MeOH в ДХМ) с получением **примера 184** (61,1 мг, выход 15,1 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 426 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,43–4,31 (м, 2H), 3,80–3,69 (м, 1H), 2,91 – 2,81 (м, 1H), 2,78–2,71 (м, 1H), 2,51–2,45 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,30 – 2,20 (м, 1H), 2,03–1,94 (м, 2H), 1,90–1,83 (м, 1H), 1,66–1,57 (м, 1H), 1,24–1,14 (м, 2H), 0,95–0,89 (м, 2H), 0,79–0,72 (м, 2H).

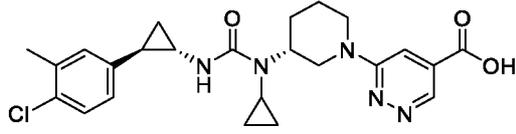
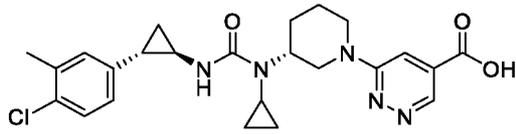
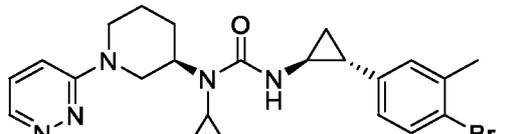
Соединения, указанные в таблице ниже, получали из соответствующих исходных веществ, описанных выше или коммерчески доступных, с помощью описанной выше общей

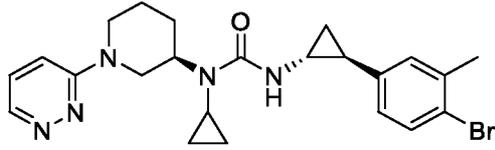
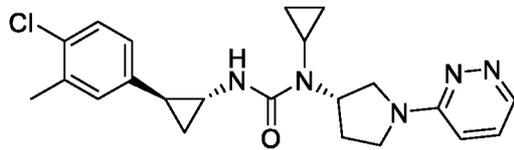
методики В, подробно описанной в **примере 184**.

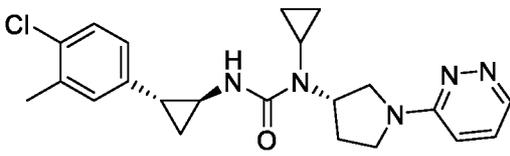
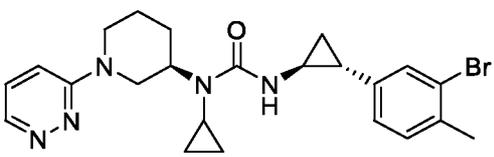
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>185</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-[(3R)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20 (дд, J = 8,2, 3,4 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,93 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 4,53–4,40 (м, 1H), 4,14–3,99 (м, 1H), 3,96–3,77 (м, 5H), 3,51–3,40 (м, 1H), 3,16–3,08 (м, 1H), 2,99 (дд, J = 18,7, 7,8 Гц, 1H), 2,80 (д, J = 3,9 Гц, 3H), 2,71 (ддд, J = 10,3, 8,9, 4,4 Гц, 1H), 2,55–2,47 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,27–2,21 (м, 1H), 2,11 (ддд, J = 20,5, 14,1, 6,7 Гц, 2H), 2,00–1,94 (м, 1H), 1,88–1,76 (м, 3H), 1,58–1,43 (м, 1H), 1,21–1,11 (м, 2H).</p>
<u>186</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-[(3R)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20 (дд, J = 8,2, 3,0 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,93 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 4,54–4,39 (м, 1H), 4,14–3,98 (м, 1H), 3,96–3,74 (м, 5H), 3,45 (т, J = 9,5 Гц, 1H), 3,15–3,08 (м, 1H), 2,99 (дд, J = 18,8, 7,8 Гц, 1H), 2,80 (д, J = 4,3 Гц, 3H), 2,76–2,67 (м, 2H), 2,51 (дд, J = 13,0, 10,7 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,22 (ддд, J = 12,6, 9,7, 6,1 Гц, 1H), 2,09 (тт, J = 13,9, 7,0 Гц, 2H), 1,95 (ддт, J = 9,2, 6,0, 2,9 Гц, 1H), 1,90–1,76 (м, 3H), 1,52 (дд, J = 22,8, 15,9 Гц, 1H), 1,22–1,10 (м, 2H).</p>
<u>187</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-[(3R)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 420,1 (M+H).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,10 (дд, J = 8,2, 3,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 4,62</p>

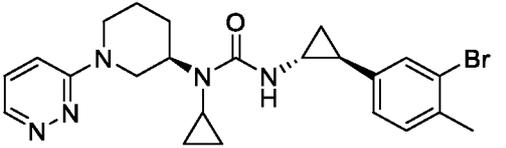
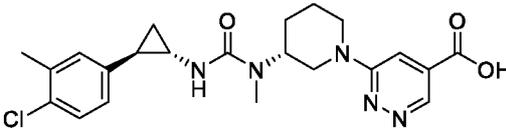
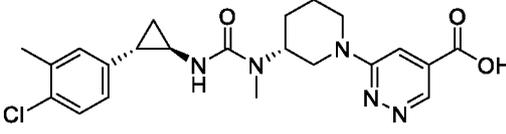
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина	(дд, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,42–4,25 (м, 1H), 3,94 (дд, J = 37,3, 10,8 Гц, 1H), 3,86–3,68 (м, 3H), 3,05–2,94(м, 1H), 2,82(дд, J=19,0, 8,1 Гц, 1H), 2,71(д, J=9,5 Гц, 3H), 2,62(тт, J=7,5, 4,4 Гц, 2H), 2,46–2,36(м, 1H), 2,23(д, J=11,1 Гц, 3H), 2,20–2,14(м, 1H), 2,12–2,02(м, 1H), 1,98–1,90 (м, 1H), 1,86 (ддд, J = 18,3, 9,8, 5,0 Гц, 3H), 1,76–1,65 (м, 3H), 1,59–1,46 (м, 1H), 1,38 (дд, J = 10,6, 4,9 Гц, 1H), 1,13–0,99 (м, 2H).
<u>188</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 420,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,10 (дд, J = 8,2, 3,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 10,4, 4,9 Гц, 1H), 4,41–4,25 (м, 1H), 3,94 (дд, J = 36,8, 10,8 Гц, 1H), 3,77 (ддд, J = 21,1, 14,8, 7,4 Гц, 3H), 3,05–2,96 (м, 1H), 2,83 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 2,71 (д, J = 9,3 Гц, 3H), 2,66–2,57 (м, 2H), 2,45–2,37 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,20–2,13 (м, 1H), 2,07 (дд, J = 12,1, 7,0 Гц, 1H), 1,93 (дд, J = 12,4, 6,6 Гц, 1H), 1,83 (тт, J = 13,5, 6,8 Гц, 3H), 1,78–1,66 (м, 3H), 1,61–1,48 (м, 1H), 1,39 (с, 1H), 1,06 (ттд, J = 13,5, 6,5, 2,6 Гц, 2H).</p>
<u>189</u>	 <p>3-[2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-</p>	<p>ЖХМС: m/z 420,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20 (дд, J = 8,2, 3,0 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,93 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 4,46 (дд, J = 31,7, 11,9 Гц, 1H), 4,14–3,98 (м, 1H), 3,87 (дддд, J = 30,0, 21,6, 11,4, 5,5 Гц,</p>

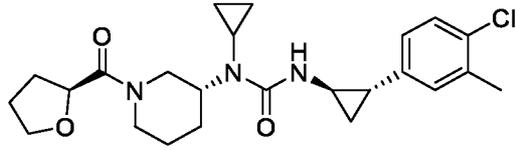
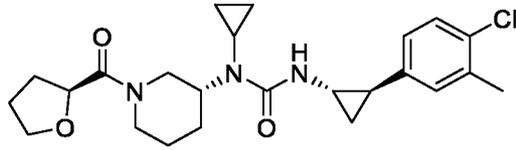
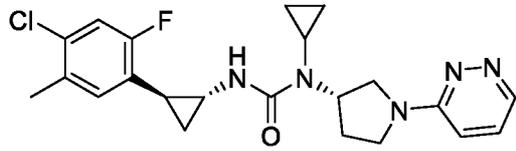
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	1-[(3R)-1-[(3R)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина	5H), 3,45 (дд, J = 17,7, 6,1 Гц, 1H), 3,12 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 2,99 (дд, J = 19,0, 7,8 Гц, 1H), 2,80 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 2,71 (ддд, J = 10,8, 10,2, 4,8 Гц, 2H), 2,55–2,47 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28–2,19 (м, 1H), 2,11 (ддд, J = 22,0, 10,8, 5,2 Гц, 1H), 2,00–1,92 (м, 1H), 1,90–1,76 (м, 3H), 1,60–1,43 (м, 1H), 1,22–1,09 (м, 2H).
<u>190</u>	 <p>3-[2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 420,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20 (дд, J = 8,2, 3,5 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,6, 5,5 Гц, 1H), 4,43 (дд, J = 34,1, 10,5 Гц, 1H), 4,14–3,98 (м, 1H), 3,89 (ддд, J = 22,1, 13,8, 6,9 Гц, 3H), 3,10 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 2,93 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 2,80 (д, J = 5,4 Гц, 3H), 2,75–2,66 (м, 2H), 2,52 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (дд, J = 12,8, 6,8 Гц, 1H), 2,21–2,12 (м, 1H), 2,05 (дд, J = 10,9, 6,6 Гц, 1H), 1,95 (дт, J = 12,4, 6,5 Гц, 3H), 1,82 (д, J = 13,0 Гц, 3H), 1,64 (с, 1H), 1,49 (с, 1H), 1,21–1,10 (м, 2H).</p>
<u>191</u>	 <p>1-циклопропил-3-[(1R,2S)-2-(4-фтор-3-метилфенил)циклопропил]-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 396,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 7,06–7,01 (м, 1H), 6,99–6,92 (м, 2H), 6,91–6,84 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,58 (дд, J = 9,3, 7,8 Гц, 1H), 3,77 (т, J = 9,2 Гц, 2H), 3,62 (дд, J = 10,2, 8,1 Гц, 1H), 3,50–3,42 (м, 1H), 2,70 (дд, J = 7,4, 3,3 Гц, 1H), 2,53 (ддд, J = 10,1, 9,4, 6,1</p>

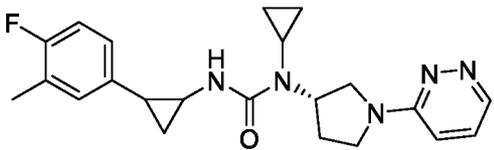
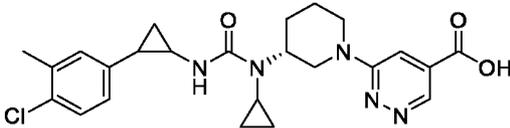
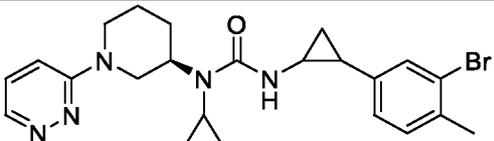
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		Гц, 2H), 2,34–2,24 (м, 1H), 2,21 (д, J = 1,8 Гц, 3H), 2,00 (ддд, J = 9,5, 6,4, 3,3 Гц, 1H), 1,20–1,10 (м, 2H), 0,93 (ддд, J = 9,4, 5,9, 3,2 Гц, 2H), 0,81–0,67 (м, 2H).
<u>192</u>	 <p>6-[(3R)-3-(1-циклопропил{[(1S,2R)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]карбамоил}амино)пиперидин-1-ил]пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: m/z 396,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,10 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,85 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 14,7 Гц, 2H), 3,64 (т, J = 11,7 Гц, 1H), 3,32 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,85 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 2,67–2,60 (м, 1H), 2,41 (дд, J = 6,8, 3,2 Гц, 1H), 2,24–2,11 (м, 4H), 1,94–1,75 (м, 3H), 1,54 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 1,15–1,04 (м, 2H), 0,85–0,78 (м, 2H), 0,69 (дд, J = 10,4, 6,8 Гц, 2H).</p>
<u>193</u>	 <p>6-[(3R)-3-(1-циклопропил{[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]карбамоил}амино)пиперидин-1-ил]пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: m/z 396,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,83 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,40 (т, J = 15,0 Гц, 2H), 3,74 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 3,40 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,95 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,77–2,70 (м, 1H), 2,51 (дд, J = 6,7, 3,5 Гц, 1H), 2,34–2,23 (м, 4H), 2,05–1,86 (м, 3H), 1,64 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,19 (ддд, J = 19,3, 11,3, 5,1 Гц, 2H), 0,95–0,88 (м, 2H), 0,81–0,71 (м, 2H).</p>
<u>194</u>		<p>ЖХМС: m/z 472 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,77 (дд, J =</p>

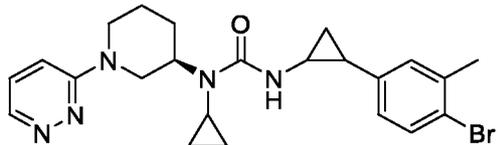
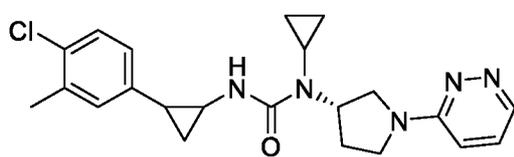
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[(1S,2R)-2-(4-бром-3-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	8,2, 2,0 Гц, 1H), 4,33–4,20 (м, 2H), 3,66 (тт, J = 11,9, 3,8 Гц, 1H), 3,24 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 2,79 (тт, J = 13,1, 2,5 Гц, 1H), 2,64 (дт, J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,43–2,34 (м, 1H), 2,22 (д, J = 16,6 Гц, 3H), 2,19–2,08 (м, 1H), 1,89 (ддд, J = 23,0, 11,4, 8,3 Гц, 2H), 1,76 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,52 (дтд, J = 13,0, 9,2, 4,0 Гц, 1H), 1,10 (ддд, J = 19,5, 11,2, 5,2 Гц, 2H), 0,86–0,79 (м, 2H), 0,70–0,59 (м, 2H).
<u>195</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-бром-3-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 472 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,34 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,33–7,23 (м, 2H), 7,22–7,15 (м, 1H), 7,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,77 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,35–4,19 (м, 2H), 3,66 (тт, J = 11,9, 3,9 Гц, 1H), 3,18 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 2,79 (тт, J = 13,1, 2,6 Гц, 1H), 2,65 (тт, J = 7,5, 4,1 Гц, 1H), 2,44–2,35 (м, 1H), 2,23 (д, J = 15,9 Гц, 3H), 2,14 (тт, J = 12,5, 4,0 Гц, 1H), 1,95–1,82 (м, 2H), 1,76 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,58–1,47 (м, 1H), 1,10 (ддд, J = 19,5, 11,4, 5,2 Гц, 2H), 0,81 (дт, J = 11,4, 7,3 Гц, 2H), 0,74–0,58 (м, 2H).</p>
<u>196</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 412 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,95 (ддд, J = 5,3, 4,1, 1,6 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 4,62–4,54 (м, 1H), 3,81–3,73 (м, 2H), 3,61 (дд, J = 10,2, 8,0 Гц, 1H), 3,46 (дд, J = 17,8, 8,8 Гц, 1H),</p>

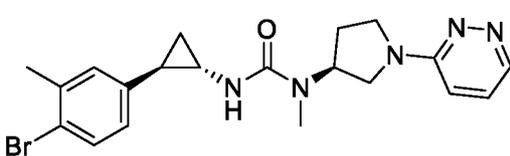
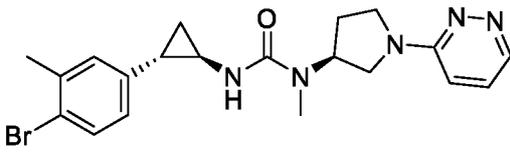
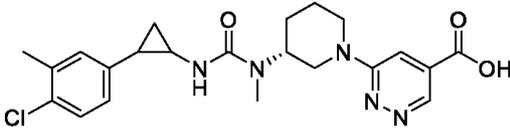
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		2,74 (дд, J = 7,4, 3,4 Гц, 1H), 2,54 (ддд, J = 9,6, 8,6, 6,1 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (дд, J = 8,4, 3,9 Гц, 1H), 2,00 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 1,24–1,13 (м, 2H), 0,96–0,89 (м, 2H), 0,80–0,69 (м, 2H).
<u>197</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 412 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 4,58 (дд, J = 9,3, 7,9 Гц, 1H), 3,76 (т, J = 9,3 Гц, 2H), 3,61 (дд, J = 10,2, 8,1 Гц, 1H), 3,46 (дд, J = 17,7, 9,0 Гц, 1H), 2,78–2,69 (м, 1H), 2,59–2,47 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,30–2,24 (м, 1H), 2,00 (ддд, J = 9,6, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,25–1,15 (м, 2H), 0,93 (ддд, J = 9,0, 4,6, 1,9 Гц, 2H), 0,75 (дт, J = 8,1, 3,9 Гц, 2H).</p>
<u>198</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(3-бром-4-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 472 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 2H), 7,31–7,27 (м, 1H), 7,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04–7,00 (м, 1H), 4,37 (дд, J = 33,8, 13,1 Гц, 2H), 3,76 (т, J = 11,7 Гц, 1H), 3,27 (с, 1H), 2,89 (дд, J = 13,2, 10,4 Гц, 1H), 2,75–2,70 (м, 1H), 2,48 (дд, J = 7,1, 3,3 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,25 (дд, J = 12,6, 4,0 Гц, 1H), 2,05–1,94 (м, 2H), 1,86 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,62 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,24–1,14 (м, 2H), 0,94–0,90 (м, 2H), 0,77 (д, J = 2,1 Гц, 2H).</p>

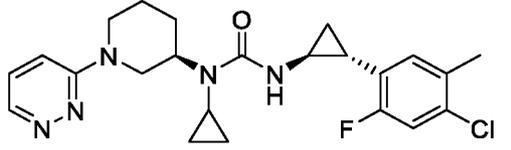
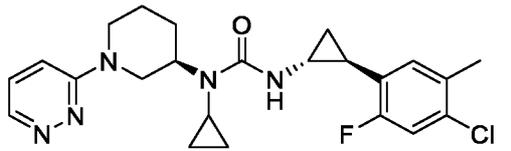
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>199</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(3-бром-4-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 472 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,40–7,35 (м, 2H), 7,30 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 4,37 (дд, J = 27,0, 12,1 Гц, 2H), 3,79–3,72 (м, 1H), 3,26 (с, 1H), 2,94–2,84 (м, 1H), 2,77–2,70 (м, 1H), 2,52–2,44 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,25 (дд, J = 12,5, 3,9 Гц, 1H), 2,05–1,96 (м, 2H), 1,91–1,82 (м, 1H), 1,62 (дд, J = 9,0, 4,0 Гц, 1H), 1,25–1,15 (м, 2H), 0,92 (дд, J = 7,6, 5,4 Гц, 2H), 0,79–0,73 (м, 2H).</p>
<u>200</u>	 <p>6-[(3R)-3-({[(1S,2R)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]карбамоил}(метил)амино)пиперидин-1-ил]пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: m/z 444,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,86 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 4,42–4,32 (м, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,15–3,05 (м, 1H), 3,03–2,93 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,78–2,70 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,05–1,98 (м, 1H), 1,97–1,85 (м, 3H), 1,70 (с, 1H), 1,27–1,21 (м, 1H), 1,18–1,10 (м, 1H).</p>
<u>201</u>	 <p>6-[(3R)-3-({[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]карбамоил}(метил)амино)пиперидин-1-ил]пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: m/z 444,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,87 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,00–6,90 (м, 1H), 4,37 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,16–3,05 (м, 1H), 3,04–2,93 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,80–2,71 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,04–1,98 (м, 1H), 1,95–1,85 (м, 3H), 1,69 (д, J = 11,3 Гц, 1H), 1,27–1,21 (м, 1H), 1,19–1,10 (м, 1H).</p>

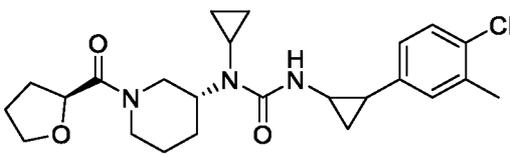
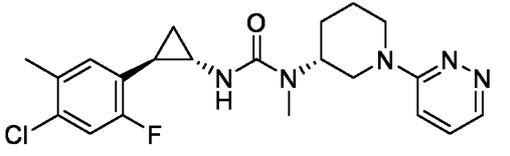
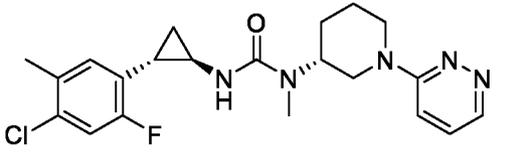
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>202</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 446,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (дд, J = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 5,51 (д, J = 26,8 Гц, 1H), 4,65–4,37 (м, 2H), 4,05–3,72 (м, 4H), 3,31–2,80 (м, 2H), 2,78–2,69 (м, 1H), 2,45–2,15 (м, 6H), 2,13–1,76 (м, 6H), 1,75–1,69 (м, 1H), 1,50–1,41 (м, 1H), 1,11–1,05 (м, 2H), 0,89–0,78 (м, 3H), 0,68–0,60 (м, 1H).</p>
<u>203</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 446,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (дд, J = 8,2, 3,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,50 (д, J = 23,3 Гц, 1H), 4,67–4,38 (м, 2H), 4,08–3,69 (м, 4H), 3,27–2,80 (м, 2H), 2,78–2,67 (м, 1H), 2,44–2,15 (м, 6H), 2,11–1,75 (м, 6H), 1,72 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 1,47–1,37 (м, 1H), 1,14–1,04 (м, 2H), 0,89–0,75 (м, 3H), 0,69–0,56 (м, 1H).</p>
<u>204</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 430,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 16,7, 8,6 Гц, 2H), 4,58 (р, J = 8,2 Гц, 1H), 3,77 (т, J = 9,3 Гц, 2H), 3,61 (ддд, J=10,3,8,1,4,4 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=17,4,9,1 Гц, 1H), 2,91 (дт, J=7,5,3,8 Гц, 1H), 2,65–2,45 (м, 2H), 2,36–2,23 (м, 4H), 2,11 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,31–1,24 (м, 1H), 1,19 (дд, J= 12,7, 6,1</p>

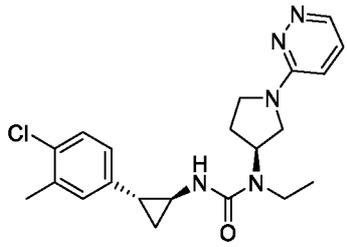
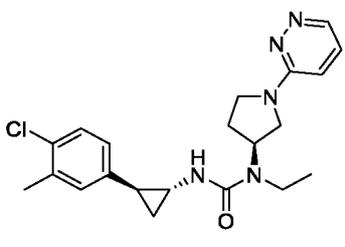
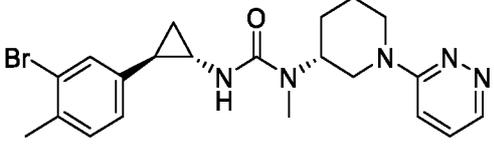
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		Гц, 1H), 0,97–0,88 (м, 2H), 0,83–0,69 (м, 2H).
<u>205</u>	 <p>1-циклопропил-3-[2-(4-фтор-3-метилфенил)циклопропил]-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 396,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,42 (ддд, J = 9,2, 4,4, 2,4 Гц, 1H), 7,06–6,97 (м, 2H), 6,95 (дд, J = 6,7, 4,1 Гц, 1H), 6,88 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,66–4,48 (м, 1H), 3,85–3,70 (м, 2H), 3,68–3,58 (м, 1H), 3,51–3,43 (м, 1H), 2,70 (дт, J = 7,4, 3,6 Гц, 1H), 2,62–2,45 (м, 2H), 2,36–2,25 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,00 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,22–1,09 (м, 2H), 0,98–0,88 (м, 2H), 0,82–0,65 (м, 2H).</p>
<u>206</u>	 <p>6-[(3R)-3-(1-циклопропил{2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил}карбамоил)амино]пиперидин-1-ил]пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: m/z 470,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,97–6,91 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,39 (т, J = 12,0 Гц, 2H), 3,74 (дд, J = 15,5, 7,9 Гц, 1H), 3,36 (т, J = 11,7 Гц, 1H), 2,92 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 2,80–2,69 (м, 1H), 2,56–2,43 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,29–2,19 (м, 1H), 2,04–1,84 (м, 3H), 1,64 (дд, J = 14,8, 11,3 Гц, 1H), 1,19 (ддд, J = 18,1, 10,7, 5,2 Гц, 2H), 0,91 (дд, J = 12,2, 9,3 Гц, 2H), 0,82–0,71 (м, 2H).</p>
<u>207</u>	 <p>3-[2-(3-бром-4-метилфенил)циклопропил]-1-пиперидин-4-ил]пиридазин-5-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: m/z 472 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,40–7,34 (м, 2H), 7,29 (ддд, J = 9,4, 3,1, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,7 Гц,</p>

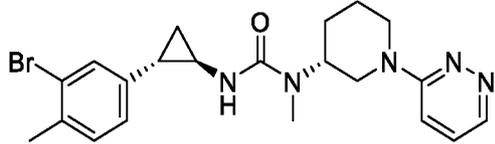
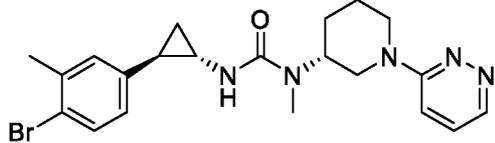
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	1H), 4,37 (дд, J = 30,0, 12,7 Гц, 2H), 3,75 (ддд, J = 12,2, 7,5, 4,1 Гц, 1H), 3,26 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 2,89 (тд, J = 13,1, 2,5 Гц, 1H), 2,73 (тд, J = 7,6, 3,2 Гц, 1H), 2,52–2,46 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,28–2,19 (м, 1H), 2,05–1,94 (м, 2H), 1,86 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,68–1,58 (м, 1H), 1,25–1,14 (м, 2H), 0,96–0,89 (м, 2H), 0,81–0,71 (м, 2H).
<u>208</u>	 <p>3-[2-(4-бром-3-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 470,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,4, 1,0 Гц, 1H), 7,41–7,34 (м, 2H), 7,29 (ддд, J = 9,4, 2,6, 1,3 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,87 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,37 (дд, J = 26,7, 12,9 Гц, 2H), 3,75 (ддд, J=15,8,7,8,3,9 Гц,1H), 3,26 (д, J=3,7 Гц,1H), 2,89 (тд, J=13,0,2,5 Гц,1H), 2,75 (дт, J=6,9,3,5 Гц,1H), 2,53–2,44 (м,1H), 2,34 (д, J=1,4 Гц,3H), 2,31–2,18(м,1H), 2,04–1,93 (м,2H), 1,86 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,68–1,54 (м, 1H), 1,26–1,14 (м, 2H), 0,96–0,88 (м, 2H), 0,80–0,71 (м, 2H).</p>
<u>209</u>	 <p>3-[2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 412,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,99–6,91 (м, 2H), 6,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,63–4,52 (м, 1H), 3,77 (дд, J = 10,3, 8,0 Гц, 2H), 3,65–3,58 (м, 1H), 3,46 (дд, J = 17,8, 8,9 Гц, 1H), 2,73 (ддд, J = 6,1, 4,4, 3,1 Гц, 1H), 2,61–2,47 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,28 (дд, J = 8,5,</p>

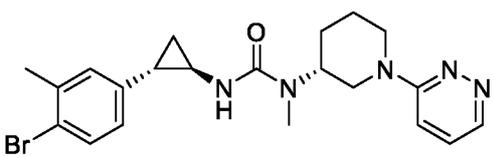
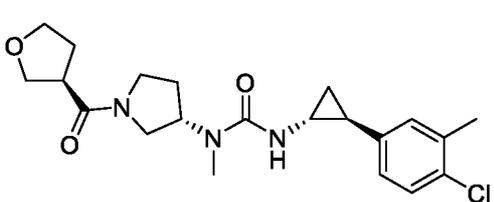
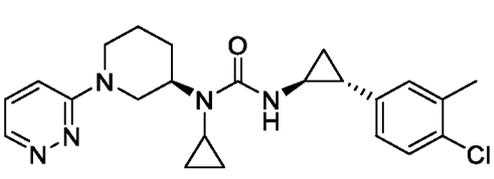
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		4,0 Гц, 1H), 2,00 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,25–1,13 (м, 2H), 0,95–0,89 (м, 2H), 0,81–0,67 (м, 2H).
<u>210</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-бром-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 430 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,35 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 6,77 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 4,98–4,90 (м, 1H), 3,70–3,58 (м, 2H), 3,43–3,30 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,67–2,61 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,13 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,86 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,13–1,04 (м, 2H).</p>
<u>211</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-бром-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 431,9 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 9,3, 4,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 9,3, 1,2 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 5,06–5,00 (м, 1H), 3,78–3,67 (м, 2H), 3,52–3,40 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,76–2,71 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,25–2,17 (м, 2H), 2,00–1,93 (м, 1H), 1,22–1,14 (м, 2H).</p>
<u>212</u>	 <p>6-[(3R)-3-({[2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]карбамоил}(метил)амино)пиперидин-1-ил]пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: m/z 444,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,86 (с, 1H), 7,73 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,95 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,39–4,28(м, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,16–3,06 (м, 1H), 3,02–2,92 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,77–2,71 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,02 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 1,97–1,84 (м, 3H), 1,70 (с, 1H), 1,19–1,11 (м, 1H), 0,89 (д, J = 7,6 Гц, 1H).</p>

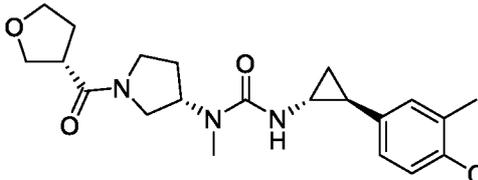
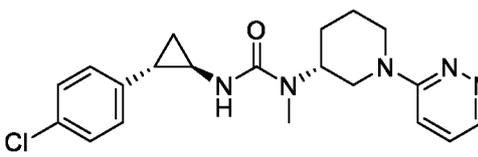
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>213</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 444,1 (M+H).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,33 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,26 (дт, J = 19,6, 9,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 12,3 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,27 (дд, J = 27,1, 12,8 Гц, 2H), 3,66 (тт, J = 12,0, 3,9 Гц, 1H), 3,19 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 2,80 (ддд, J = 16,7, 10,4, 7,6 Гц, 2H), 2,44–2,34 (м, 1H), 2,25–2,10 (м, 4H), 2,03 (ддд, J = 9,7, 6,3, 3,4 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 1,76 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,53 (ддд, J = 21,6, 12,8, 8,1 Гц, 1H), 1,20 (дд, J = 8,3, 3,8 Гц, 1H), 1,10 (дд, J = 13,5, 6,1 Гц, 1H), 0,85–0,79 (м, 2H), 0,72–0,62 (м, 2H).</p>
<u>214</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 444,1 (M+H).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,35 (ддд, J = 15,1, 12,6, 7,5 Гц, 2H), 3,76 (тт, J = 11,9, 3,9 Гц, 1H), 3,26 (с, 1H), 2,97–2,83 (м, 2H), 2,54–2,43 (м, 1H), 2,32–2,18 (м, 4H), 2,11 (ддд, J = 9,7, 6,3, 3,4 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,70–1,53 (м, 1H), 1,31 (дд, J = 9,8, 5,4 Гц, 1H), 1,19 (дд, J = 13,5, 6,1 Гц, 1H), 0,99–0,88 (м, 2H), 0,83–0,71 (м, 2H).</p>

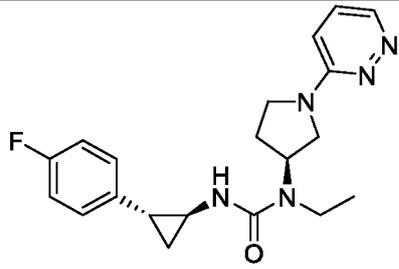
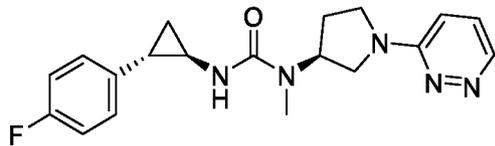
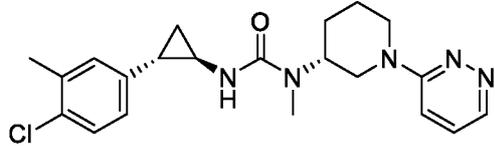
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>215</u>	 <p>3-[2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 446,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,24–7,16 (м, 1H), 7,02 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,58 (дд, J = 23,2, 2,0 Гц, 1H), 4,72–4,40 (м, 2H), 4,07–3,68 (м, 4H), 3,42–2,86 (м, 2H), 2,85–2,74 (м, 1H), 2,53–2,42 (м, 1H), 2,40–2,30 (м, 4H), 2,28–1,86 (м, 6H), 1,80 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 1,55–1,44 (м, 1H), 1,19–1,10 (м, 2H), 0,87 (ддд, J = 22,2, 14,4, 7,2 Гц, 3H), 0,77–0,66 (м, 1H).</p>
<u>216</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 418,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,4, 1,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,36 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 12,6, 3,7 Гц, 1H), 4,06 (дт, J = 11,3, 7,7 Гц, 1H), 3,03 (дд, J = 12,5, 11,4 Гц, 1H), 2,96–2,87 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,10 (ддд, J = 9,7, 6,3, 3,4 Гц, 1H), 1,88 (дт, J = 9,4, 4,3 Гц, 3H), 1,74–1,59 (м, 1H), 1,33–1,29 (м, 1H), 1,16 (дт, J = 7,5, 6,0 Гц, 1H).</p>
<u>217</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 418,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48–8,42 (м, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,36 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,32–4,23 (м, 1H), 4,14–4,00 (м, 1H), 3,03 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,96–2,87 (м, 2H), 2,86 (с, 3H),</p>

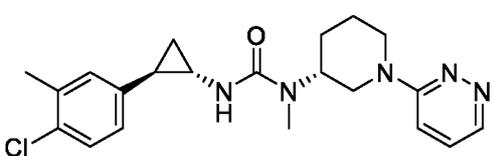
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		2,28 (с, 3H), 2,11 (ддд, J = 9,7, 6,3, 3,4 Гц, 1H), 1,87 (т, J = 6,5 Гц, 3H), 1,67 (с, 1H), 1,33–1,27 (м, 1H), 1,16 (дд, J = 13,5, 6,0 Гц, 1H).
<u>218</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-этил-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 400,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,55 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,23–7,16 (м, 2H), 7,05 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,62 (дд, J = 9,1, 1,1 Гц, 1H), 5,08–4,94 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,88–3,71 (м, 2H), 3,54–3,42 (м, 1H), 3,37 (дд, J = 10,5, 8,1 Гц, 1H), 3,25–3,16 (м, 2H), 2,82 (кв.д, J = 4,6, 1,8 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,27 (ддд, J = 14,3, 6,2, 2,8 Гц, 1H), 2,16–2,07 (м, 1H), 1,99 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,23–1,10 (м, 5H).</p>
<u>219</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-этил-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 400,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, Chloroform-d) δ 8,56 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26–7,18 (м, 2H), 7,06 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,67 (дд, J = 9,2, 1,2 Гц, 1H), 5,06–4,93 (м, 2H), 3,86–3,75 (м, 2H), 3,50 (тд, J = 9,9, 7,2 Гц, 1H), 3,37 (дд, J = 10,4, 8,2 Гц, 1H), 3,29–3,16 (м, 2H), 2,83 (дт, J = 7,2, 3,5 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,29 (ддд, J = 14,2, 6,2, 2,7 Гц, 1H), 2,16–2,08 (м, 1H), 2,01 (ддд, J = 9,5, 6,5, 3,3 Гц, 1H), 1,26–1,13 (м, 5H).</p>
<u>220</u>		<p>ЖХМС: m/z 444,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,42–7,35 (м, 2H),</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[(1S,2R)-2-(3-бром-4-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	7,30 (дд, J = 9,4, 1,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 4,32 (дд, J = 28,5, 13,1 Гц, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,07–2,99 (м, 1H), 2,89 (дд, J = 18,4, 7,7 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,75–2,70 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,00 (ддд, J = 9,4, 6,2, 3,3 Гц, 1H), 1,92–1,83 (м, 3H), 1,67 (с, 1H), 1,22 (дд, J = 9,5, 4,4 Гц, 1H), 1,17–1,11 (м, 1H).
<u>221</u>	 3-[(1R,2S)-2-(3-бром-4-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	ЖХМС: m/z 446,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41–7,35 (м, 2H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 37,5, 13,1 Гц, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,07–2,98 (м, 1H), 2,94–2,87 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,75–2,69 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,01 (ддд, J = 9,4, 6,2, 3,2 Гц, 1H), 1,88 (дд, J = 10,5, 4,7 Гц, 3H), 1,68 (с, 1H), 1,26–1,19 (м, 1H), 1,17–1,10 (м, 1H).
<u>222</u>	 3-[(1S,2R)-2-(4-бром-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	ЖХМС: m/z 446,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,1, 4,4 Гц, 2H), 7,30 (дд, J = 9,4, 1,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 4,32 (дд, J = 23,0, 14,8 Гц, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,07–2,98 (м, 1H), 2,92 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,77–2,72 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,99 (ддд, J = 9,4, 6,2, 3,2 Гц, 1H), 1,88 (дд, J = 11,6, 4,6 Гц, 3H), 1,67 (с, 1H), 1,27–

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		1,20 (м, 1H), 1,15 (дд, J = 13,5, 6,0 Гц, 1H).
<u>223</u>		ЖХМС: m/z 444,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41–7,35 (м, 2H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 35,1, 12,7 Гц, 2H), 4,06 (с, 1H), 3,06–2,99 (м, 1H), 2,90 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,76–2,71 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,00 (ддд, J = 9,4, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 1,88 (т, J = 7,7 Гц, 3H), 1,68 (с, 1H), 1,26–1,20 (м, 1H), 1,15 (дт, J = 12,0, 6,0 Гц, 1H).
<u>224</u>		ЖХМС: m/z 406,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,21 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 5,12–5,00 (м, 1H), 4,92 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 4,03 (тд, J = 8,2, 4,4 Гц, 1H), 3,96–3,81 (м, 3H), 3,79–3,60 (м, 2H), 3,53–3,32 (м, 1H), 3,31–3,22 (м, 1H), 3,18–3,04 (м, 1H), 2,82–2,70 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,25–1,94 (м, 5H), 1,22–1,08 (м, 2H).
<u>225</u>		ЖХМС: m/z 426,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,33 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 4,25 (ддд, J = 15,0, 12,5, 7,6 Гц, 2H), 3,72–3,60 (м, 1H), 2,78 (тд, J = 13,1, 2,6

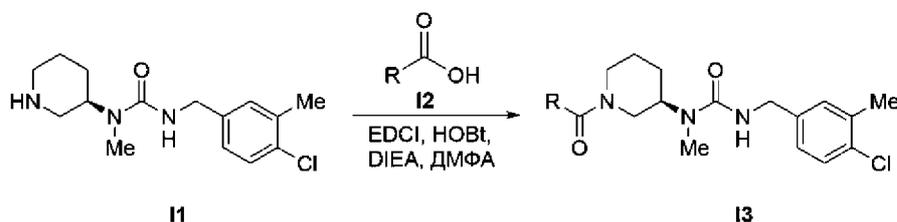
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		Гц, 1H), 2,63 (ддд, J = 7,6, 4,4, 3,4 Гц, 1H), 2,42–2,35 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,13 (тд, J = 12,6, 4,1 Гц, 1H), 1,93–1,83 (м, 2H), 1,75 (дд, J = 10,1, 2,8 Гц, 1H), 1,58–1,46 (м, 1H), 1,14–1,04 (м, 2H), 0,86–0,78 (м, 2H), 0,71–0,62 (м, 2H).
<u>226</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3S)-1-[(3S)-оксолан-3-карбонил]пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 406,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (дд, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,93 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 5,13–4,97 (м, 1H), 4,85 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 4,01 (к, J = 8,3 Гц, 1H), 3,94–3,79 (м, 3H), 3,79–3,63 (м, 2H), 3,49–3,35 (м, 1H), 3,25 (ддд, J = 18,5, 11,2, 8,5 Гц, 1H), 3,16–3,02 (м, 1H), 2,84–2,70 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,23–2,03 (м, 3H), 2,03–1,84 (м, 2H), 1,22–1,08 (м, 2H).</p>
<u>227</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлорфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 386,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,4, 1,1 Гц, 1H), 7,27–7,19 (м, 2H), 7,14 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,39–4,23 (м, 2H), 4,05 (дд, J = 9,4, 5,6 Гц, 1H), 3,10–2,97 (м, 1H), 2,90 (тд, J = 13,2, 2,5 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,78–2,72 (м, 1H), 2,03 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,88 (т, J = 8,0 Гц, 3H), 1,67 (дд, J = 10,7, 8,3 Гц, 1H), 1,27–1,21 (м, 1H), 1,16 (дт, J = 12,1, 6,0 Гц, 1H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>228</u>	 <p>1-этил-3-[(1S,2R)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 370,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,5, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,6, 5,4 Гц, 2H), 7,03–6,88 (м, 3H), 4,83–4,77 (м, 1H), 3,75 (дт, J = 10,4, 5,8 Гц, 2H), 3,52–3,32 (м, 4H), 2,74–2,68 (м, 1H), 2,24 (дт, J = 9,1, 6,4 Гц, 2H), 2,02 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 1,22–1,10 (м, 5H).</p>
<u>229</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3S)-1-(пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 356,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,5, 1,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 7,22–7,13 (м, 2H), 7,02–6,92 (м, 3H), 5,02 (р, J = 7,8 Гц, 1H), 3,82–3,63 (м, 2H), 3,56–3,37 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,74–2,68 (м, 1H), 2,20 (тд, J = 7,6, 4,1 Гц, 2H), 2,01 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,4 Гц, 1H), 1,22–1,10 (м, 2H).</p>
<u>230</u>	 <p>3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 400,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 9,4, 1,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 4,37–4,25 (м, 2H), 4,12–4,00 (м, 1H), 3,06–2,99 (м, 1H), 2,94–2,87 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,74 (ддд, J = 7,6, 4,4, 3,4 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,00 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,91–1,83 (м, 3H), 1,65 (дт, J = 13,7, 8,6 Гц, 1H), 1,25–1,20 (м, 1H), 1,14 (дт, J = 7,4, 6,0 Гц, 1H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>231</u>	 <p>3-[(1S,2R)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 400,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,49 (дд, J = 4,2, 1,4 Гц, 1H), 7,56–7,43 (м, 2H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 4,30 (дд, J = 37,8, 12,3 Гц, 2H), 4,10 (дт, J = 11,2, 6,1 Гц, 1H), 3,12–3,04 (м, 1H), 2,95 (дд, J = 18,6, 7,8 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,77–2,65 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,00 (ддд, J = 9,5, 6,2, 3,2 Гц, 1H), 1,93–1,85 (м, 3H), 1,72–1,66 (м, 1H), 1,25–1,20 (м, 1H), 1,17–1,12 (м, 1H).</p>

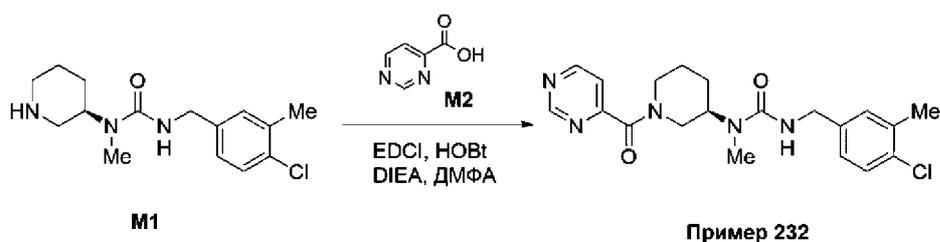
Основная методика I:

В виде основной процедуры приведенные ниже примеры синтезировали по следующей общей схеме



К смеси соединения **11** (1 экв.) и DIEA (5 экв.) в ДМФА добавляли соответствующую кислоту **12** (1,2 экв.), EDCI (1,2 экв.) и HOBT (1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NH₄Cl и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали, фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbudge prep C18 250 * 19 мм 5 мкм OBD, H₂O/MeCN (5–95 %)/0,1 % FA) с получением соединения **13**.

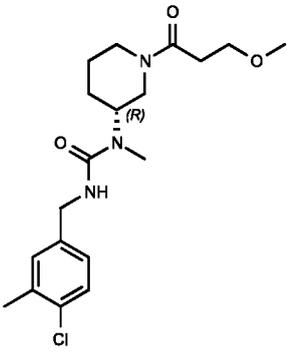
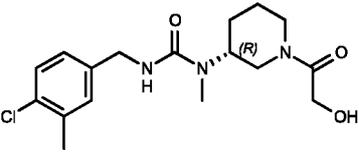
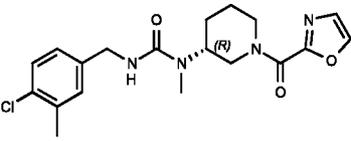
Пример 232: Синтез (*R*)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(пиримидин-4-карбонил)пиперидин-3-ил)мочевины

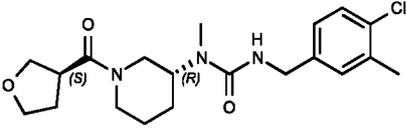
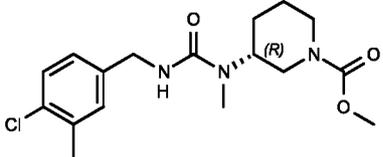
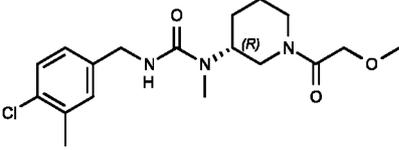


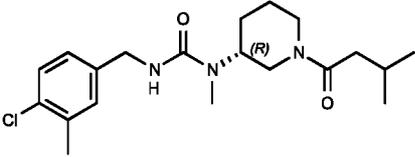
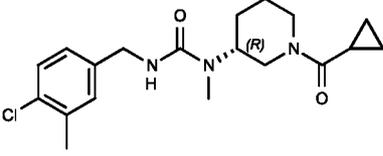
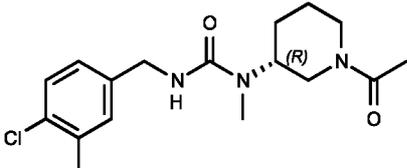
К смеси соединения **М1** (50 мг, 0,12 ммоль) и ДИЭА (79 мг, 0,61 ммоль) в ДМФА добавляли пиридин-4-карбоновую кислоту **М2** (19 мг, 0,14 ммоль), EDCI (28 мг, 0,144 ммоль) и HOBT (20 мг, 0,144 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NH₄Cl и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали, а фильтрат концентрировали досуха в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbudge prep C18 250 * 19 мм 5 мкм OBD, H₂O/MeCN (5–95 %)/0,1 % FA) с получением **примера 232** (9 мг, выход 18,7 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 402 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,21–9,12 (м, 1H), 8,94–8,90 (м, 1H), 7,66–7,63 (м, 1H), 7,28–7,23 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,12–7,00 (м, 1H), 4,64–4,49 (м, 1H), 4,38–4,11 (м, 3H), 3,70–3,54 (м, 1H), 3,28–3,18 (м, 1H), 3,08–2,42 (м, 5H), 2,36–2,29 (м, 3H), 1,98–1,76 (м, 3H), 1,76–1,62 (м, 1H).

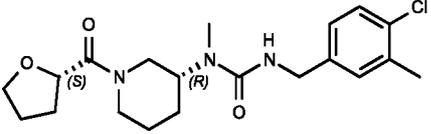
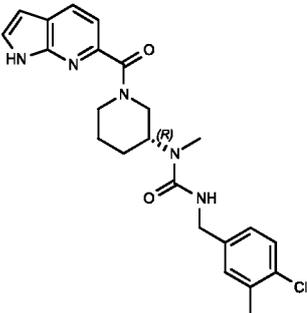
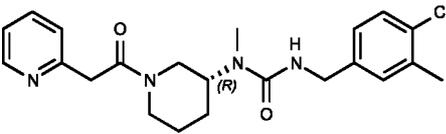
Соединения, указанные в таблице ниже, готовили из соответствующих исходных веществ, описанных выше, или коммерчески доступных, с помощью описанной выше основной процедуры I и промежуточного соединения **М1** в **примере 232**.

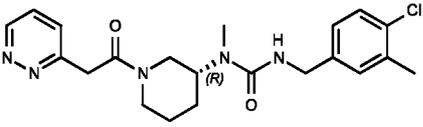
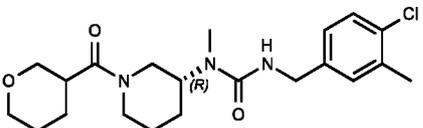
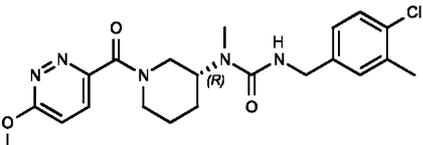
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
233	<p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-[(2S)-3-метокси-2-метилпропаноил]пиперидин-3-ил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 396,2 (M+H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,12 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,58–4,46 (м, 1H), 4,40–4,27 (м, 2H), 4,02 (дд, J = 41,8, 11,1 Гц, 2H), 3,56 (тд, J = 8,7, 6,1 Гц, 1H), 3,31 (д, J = 11,4 Гц, 3H), 3,12 (ддт, J = 51,0, 24,2, 9,1 Гц, 2H), 2,87 (д, J = 7,6 Гц, 3H), 2,79–2,46 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,84 (т, J = 5,9 Гц, 3H), 1,68–1,43</p>

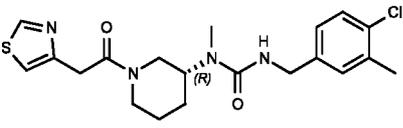
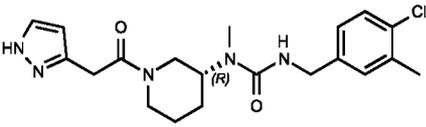
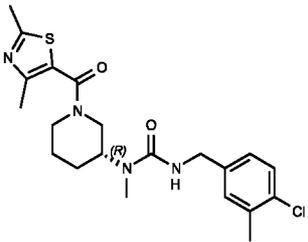
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
		(м, 1H), 1,31 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 1,08 (дд, J = 19,5, 6,9 Гц, 3H).
<u>234</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-ил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 382,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 4,47–4,24 (м, 3H), 4,07 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,56–3,39 (м, 1H), 3,28–3,07 (м, 1H), 3,03 (т, J = 6,5 Гц, 3H), 2,99 (с, 1H), 2,91 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 6,9 Гц, 3H), 2,72–2,62 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,95–1,81 (м, 3H), 1,70–1,52 (м, 1H).</p>
<u>235</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 542,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,26 (дд, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,49–4,37 (м, 1H), 4,33–4,15 (м, 4H), 4,03–3,95 (м, 1H), 3,71–3,53 (м, 1H), 3,12–2,88 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,78–2,48 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,85–1,79 (м, 3H), 1,63–1,46 (м, 1H).</p>
<u>236</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(1,3-оксазол-2-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 391,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,09–8,01 (м, 1H), 7,34–7,16 (м, 3H), 7,10 (дд, J = 10,9, 4,7 Гц, 1H), 4,83–4,73 (м, 1H), 4,63–4,48 (м, 1H), 4,39–4,25 (м, 2H), 4,17–4,04 (м, 1H), 3,31–3,04 (м, 1H), 2,99–2,74 (м, 4H), 2,35 (т, J = 7,3 Гц, 3H), 1,99–1,81 (м, 3H), 1,77–1,59 (м, 1H).</p>

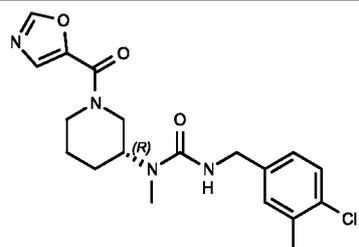
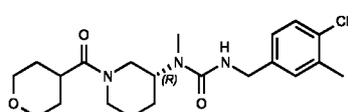
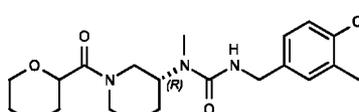
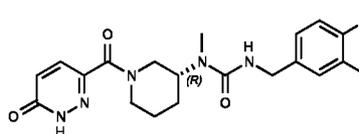
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>237</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-[(3S)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 416,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (дд, J = 8,2, 3,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 9,7, 3,7 Гц, 1H), 4,54–4,41 (м, 1H), 4,37–4,25 (м, 2H), 4,09–3,89 (м, 3H), 3,89–3,74 (м, 3H), 3,51–3,40 (м, 1H), 3,20–2,95 (м, 1H), 2,85 (д, J = 8,0 Гц, 3H), 2,79–2,47 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,20–2,00 (м, 2H), 1,91–1,77 (м, 3H), 1,67–1,44 (м, 1H).</p>
<u>238</u>	 <p>метил (3R)-3-({[(4-хлор-3-метилфенил)метил]карбамоил}(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат</p>	<p>ЖХМС: m/z 354,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,31–4,28 (м, 2H), 4,08–3,95 (м, 3H), 3,67 (с, 3H), 2,88–2,81 (м, 4H), 2,70–2,64 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,80–1,68 (м, 3H), 1,60–1,50 (м, 1H).</p>
<u>239</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(2-метоксиацетил)пиперидин-3-ил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 368,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (дд, J = 8,1, 2,6 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,50–4,38 (м, 1H), 4,37–4,25 (м, 2H), 4,23–4,08 (м, 2H), 4,07–3,95 (м, 1H), 3,84–3,65 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,16–2,90 (м, 1H), 2,85 (д, J = 1,7 Гц, 3H), 2,78–2,47 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,85–1,76 (м, 3H), 1,67–1,44 (м, 1H).</p>

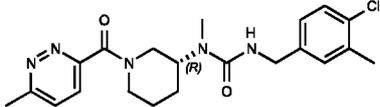
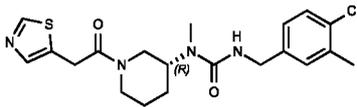
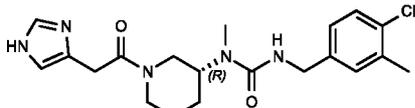
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>240</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-метил-1-[(3R)-1-(3-метилбутаноил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 380,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,29–7,15 (м, 2H), 7,09 (дд, J = 6,4, 3,8 Гц, 1H), 4,59–4,42 (м, 1H), 4,39–4,22 (м, 2H), 4,15–3,77 (м, 2H), 3,15–2,93 (м, 1H), 2,84 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 2,74–2,42 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,28–2,20 (м, 2H), 2,12–1,99 (м, 1H), 1,88–1,71 (м, 3H), 1,62–1,42 (м, 1H), 0,98–0,88 (м, 6H).</p>
<u>241</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-циклопропанкарбонилпиперидин-3-ил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 364,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,63–4,22 (м, 4H), 4,19–3,90 (м, 1H), 3,25–2,98 (м, 1H), 2,94–2,82 (м, 3H), 2,79–2,45 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,01–1,73 (м, 4H), 1,67–1,48 (м, 1H), 0,93–0,72 (м, 4H).</p>
<u>242</u>	 <p>1-[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]-3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 338,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28–7,25 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,14–7,05 (м, 1H), 4,52–4,40 (м, 1H), 4,38–4,22 (м, 2H), 4,10–3,95 (м, 1H), 3,89–3,73 (м, 1H), 3,18–2,96 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,74–2,43 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,18–2,03 (м, 3H), 1,88–1,72 (м, 3H), 1,65–1,44 (м, 1H).</p>

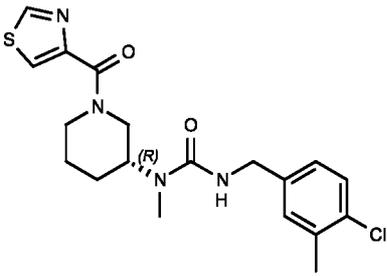
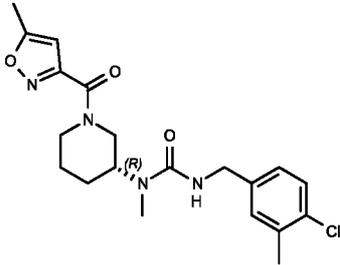
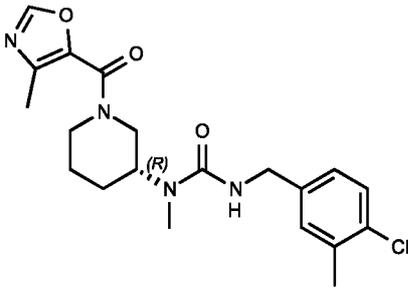
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>243</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 394 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (дд, J = 8,2, 3,9 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 5,7, 2,3 Гц, 1H), 4,78–4,65 (м, 1H), 4,51–4,25 (м, 3H), 4,13–3,79 (м, 4H), 3,19–2,90 (м, 1H), 2,85 (д, J = 5,7 Гц, 3H), 2,78–2,47 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,29–2,10 (м, 1H), 2,06–1,78 (м, 6H), 1,69–1,42 (м, 1H).</p>
<u>244</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-{1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 440,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,09–8,00(м, 1H), 7,53–7,41(м, 1H), 7,33–7,20(м, 2H), 7,12(д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,06–6,87 (м, 1H), 6,57–6,50 (м, 1H), 4,69–4,55 (м, 1H), 4,42–4,14 (м, 3H), 3,88–3,82 (м, 1H), 3,26–3,00 (м, 1H), 2,99–2,71 (м, 4H), 2,38–2,19 (м, 3H), 1,99–1,65 (м, 4H).</p>
<u>245</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-[2-(пиридин-2-ил)ацетил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 415,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,64 (с, 1H), 8,25–8,13 (м, 1H), 7,73–7,60 (м, 2H), 7,30 – 7,16 (м, 2H), 7,11–7,05 (м, 1H), 4,56–4,41 (м, 1H), 4,37–4,26 (м, 2H), 4,14–3,86(м, 2H), 3,23–3,02 (м, 1H), 2,92–2,83 (м, 3H), 2,81–2,48 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,93–1,78 (м, 3H), 1,64–1,44 (м, 1H).</p>

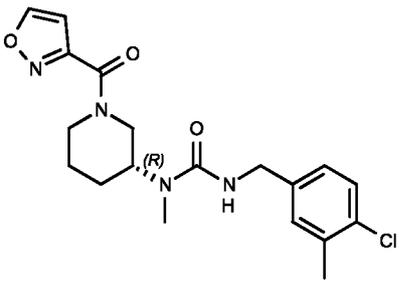
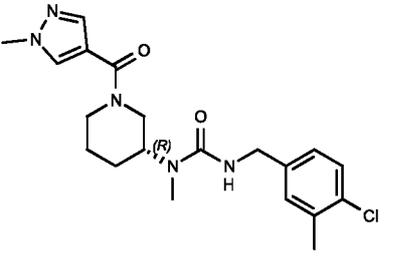
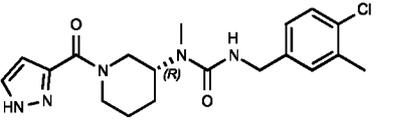
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>246</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-[2-(пиридазин-3-ил)ацетил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 416,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,15–9,03 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 8,5, 4,7 Гц, 2H), 7,30–7,16 (м, 2H), 7,11–7,06 (м, 1H), 4,52–3,93 (м, 7H), 3,28–3,03 (м, 1H), 2,91–2,53 (м, 4H), 2,32 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 1,92–1,78 (м, 3H), 1,65–1,45 (м, 1H).</p>
<u>247</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(оксан-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 408,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28–7,25 (м, 1H), 7,21 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 4,53–4,24 (м, 3H), 4,14–3,81 (м, 4H), 3,54–3,33 (м, 2H), 3,19–2,79 (м, 5H), 2,74–2,39 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,08–1,54 (м, 8H).</p>
<u>248</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-[(3R)-1-(6-метоксипиридазин-3-карбонил)пиперидин-3-ил]-3-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 432,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72–7,86 (м, 1H), 7,30–7,00 (м, 4H), 4,70–4,54 (м, 1H), 4,42–4,30 (м, 2H), 4,20–3,99 (м, 4H), 3,98–3,84 (м, 1H), 3,15–2,95 (м, 1H), 2,93–2,74 (м, 4H), 2,36–2,28 (м, 3H), 2,01–1,67 (м, 4H).</p>

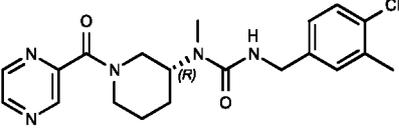
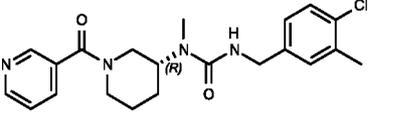
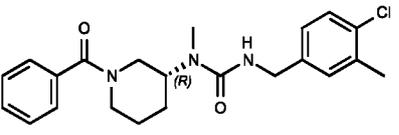
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>249</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-[2-(1,3-тиазол-4-ил)ацетил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 421,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,95 – 8,81 (м, 1H), 7,42 –7,33 (м, 1H), 7,24 (дд, J = 8,2, 3,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 4,1 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,59 – 4,45 (м, 1H), 4,37–4,22 (м, 2H), 4,08–3,86 (м, 4H), 3,24–2,95 (м, 1H), 2,84 (д, J = 9,6 Гц, 3H), 2,80 –2,46 (м, 1H), 2,31 (д, J = 7,5 Гц, 3H), 1,89 –1,73 (м, 3H), 1,55–1,39 (м, 1H).</p>
<u>250</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-[2-(1H-пиразол-3-ил)ацетил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 404,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55–7,51 (м, 1H), 7,25 (дд, J = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,24–6,14 (м, 1H), 4,57–4,40 (м, 1H), 4,37–4,21 (м, 2H), 4,02–3,72 (м, 4H), 3,15–2,93 (м, 1H), 2,82 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 2,81–2,45 (м, 1H), 2,32 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 1,87–1,70 (м, 3H), 1,58–1,36 (м, 1H).</p>
<u>251</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-[(3R)-1-(2,4-диметил-1,3-тиазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил]-3-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 435,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,30–7,02 (м, 3H), 4,70–3,94 (м, 5H), 3,23–2,73 (м, 5H), 2,66 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,91–1,76 (м, 3H), 1,60 (с, 1H).</p>

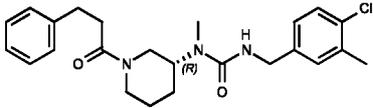
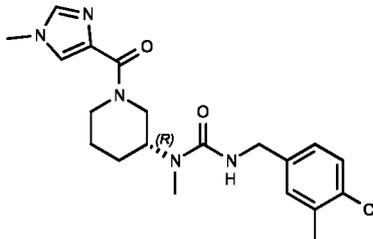
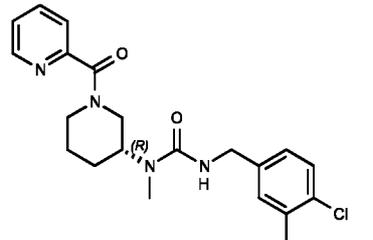
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>252</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 391,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31 (с, 1H), 7,73–7,62 (м, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,61–4,13 (м, 5H), 3,21–2,68 (м, 5H), 2,34 (с, 3H), 1,94–1,85 (м, 3H), 1,65 (с, 1H).</p>
<u>253</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(оксан-4-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 480,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,26 (дд, J = 8,1, 5,3 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,11–7,06 (м, 1H), 4,61–4,41 (м, 1H), 4,36–4,23 (м, 2H), 4,14–3,84 (м, 4H), 3,55–3,41 (м, 2H), 3,16–2,89 (м, 2H), 2,84 (д, J = 9,1 Гц, 3H), 2,75–2,43 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,91–1,40 (м, 8H).</p>
<u>254</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(оксан-2-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 480,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,29–7,16 (м, 2H), 7,09 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,51–4,14 (м, 4H), 4,10–3,80 (м, 3H), 3,63–3,38 (м, 1H), 3,15–2,87 (м, 1H), 2,84 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,76–2,44 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 1,95–1,76 (м, 4H), 1,75–1,39 (м, 6H).</p>
<u>255</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(6-оксо-1,6-</p>	<p>ЖХМС: m/z 418,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (дд, J = 9,8, 3,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,2, 3,8 Гц, 1H), 7,04–6,96 (м, 1H), 6,91–6,68 (м, 2H), 4,37–4,27 (м, 1H), 4,13–3,76 (м, 4H), 3,07–2,81 (м, 1H), 2,77–2,48 (м, 4H), 2,13 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,78–1,57 (м, 3H), 1,57–1,33 (м, 1H).</p>

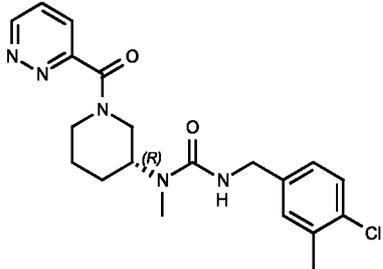
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
	дигидропиридазин-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина	
<u>256</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(6-метилпиридазин-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 416,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82–7,66 (м, 2H), 7,29–6,96 (м, 3H), 4,72–4,54 (м, 1H), 4,39–4,26 (м, 2H), 4,24–4,01 (м, 1H), 3,80–3,72 (м, 1H), 3,11–2,96 (м, 1H), 2,95–2,74 (м, 4H), 2,74–2,66 (м, 3H), 2,35–2,28 (м, 3H), 2,01–1,62 (м, 4H).</p>
<u>257</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-[2-(1,3-тиазол-5-ил)ацетил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 421,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,98 (с, 1H), 7,75 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,30–7,18 (м, 2H), 7,14–7,05 (м, 1H), 4,53–4,41 (м, 1H), 4,35–4,27 (м, 2H), 4,16–3,87 (м, 4H), 3,24–2,98 (м, 1H), 2,90–2,83 (м, 3H), 2,81–2,52 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,92–1,77 (м, 3H), 1,62–1,45 (м, 1H).</p>
<u>258</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-[(3R)-1-[2-(1H-имидазол-4-ил)ацетил]пиперидин-3-ил]-3-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 404,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (с, 1H), 7,26–7,19 (м, 2H), 7,13–6,99 (м, 2H), 4,56–4,39 (м, 1H), 4,32 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,00–3,92 (м, 2H), 3,82–3,71 (м, 2H), 3,20–2,95 (м, 1H), 2,84 (д, J = 10,0 Гц, 3H), 2,77–2,48 (м, 1H), 2,31 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 1,85–1,74 (м, 3H), 1,055–1,39 (м, 1H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>259</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(1,3-тиазол-4-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 407,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,89–9,03 (м, 1H), 8,11–8,00 (м, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22–7,18 (м, 1H), 7,14–7,03 (м, 1H), 4,63–4,54 (м, 1H), 4,35–4,24 (м, 2H), 4,13 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,27–2,69 (м, 5H), 2,33 (с, 3H), 1,98–1,74 (м, 3H), 1,74–1,57 (м, 1H).</p>
<u>260</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(5-метил-1,2-оксазол-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 405,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,25 (дд, J = 8,2, 4,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 14,2 Гц, 1H), 7,15–7,03 (м, 1H), 6,32 (дд, J = 11,6, 0,7 Гц, 1H), 4,65–4,52 (м, 1H), 4,37–4,23 (м, 2H), 4,14–3,99 (м, 2H), 3,28–2,99 (м, 1H), 2,97–2,70 (м, 4H), 2,44 (д, J = 16,7 Гц, 3H), 2,33 (д, J = 3,8 Гц, 3H), 1,95–1,80 (м, 3H), 1,67–1,55 (м, 1H).</p>
<u>261</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(4-метил-1,3-оксазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 405,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,24–8,08 (м, 1H), 7,26 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,51–3,98 (м, 5H), 3,15–2,67 (м, 5H), 2,33 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,94–1,80 (м, 3H), 1,71–1,57 (м, 1H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>262</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(1,2-оксазол-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 391,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,77 (дд, J = 9,2, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,2, 5,4 Гц, 1H), 7,25–7,22 (м, 1H), 7,14–7,04 (м, 1H), 6,70 (дд, J = 12,6, 1,8 Гц, 1H), 4,68–4,52 (м, 1H), 4,39–4,21 (м, 2H), 4,20–4,02 (м, 2H), 3,13–2,71 (м, 5H), 2,34 (д, J = 5,2 Гц, 3H), 1,98–1,79 (м, 3H), 1,74–1,58 (м, 1H).</p>
<u>263</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 404,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,66–4,41 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,26–3,99 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,26–2,98 (м, 1H), 2,93–2,60 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,97–1,79 (м, 3H), 1,71–1,53 (м, 1H).</p>
<u>264</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(1H-пиразол-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 390 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,67 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,30–6,99 (м, 3H), 6,62 (с, 1H), 4,67–4,36 (м, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,10 (с, 1H), 3,29–2,98 (м, 1H), 2,96–2,63 (м, 4H), 2,33 (д, J = 5,8 Гц, 3H), 1,86–1,52 (м, 4H).</p>

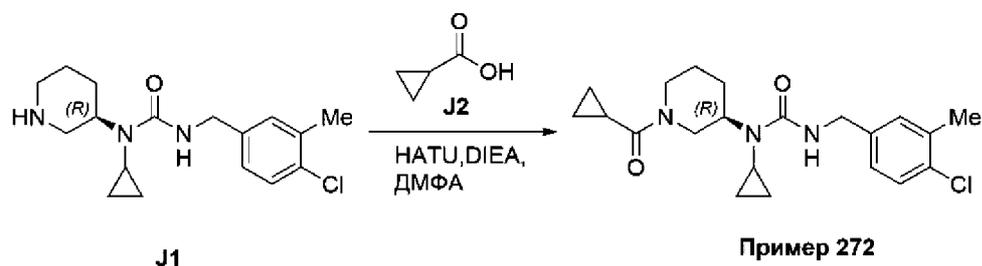
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>265</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиразин-2-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 402,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,82 (дд, J = 5,1, 1,3 Гц, 1H), 8,68–8,50 (м., 2H), 7,29–6,99 (м, 3H), 4,67–4,54 (м, 1H), 4,36–4,10 (м, 3H), 3,83–3,71 (м, 1H), 3,09–2,95 (м, 1H), 2,92–2,71 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,95–1,65 (м, 4H).</p>
<u>266</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридин-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 400,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 7,23–7,16 (м, 2H), 7,05 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,62 (дд, J = 9,1, 1,1 Гц, 1H), 5,08–4,94 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,88–3,71 (м, 2H), 3,54–3,42 (м, 1H), 3,37 (дд, J = 10,5, 8,1 Гц, 1H), 3,25–3,16 (м, 2H), 2,82 (кв.д, J = 4,6, 1,8 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,27 (ддд, J = 14,3, 6,2, 2,8 Гц, 1H), 2,16–2,07 (м, 1H), 1,99 (ддд, J = 9,5, 6,3, 3,3 Гц, 1H), 1,23–1,10 (м, 5H).</p>
<u>267</u>	 <p>3-[(3R)-1-бензоилпиперидин-3-ил]-1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 400,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45–7,40 (м, 5H), 7,29–6,95 (м, 3H), 4,56 (ушир., 1H), 4,32–4,10 (м, 3H), 3,64 (ушир., 1H), 3,19–2,67 (м, 5H), 2,32 (с, 3H), 1,94–1,70 (м, 3H), 1,61 (ушир., 1H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>268</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(3-фенилпропаноил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 428,4 (M+H).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,35 – 7,13 (м, 7H), 7,08 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,38–4,15 (м,, 3H), 3,95–3,61 (м, 2H), 3,05–2,70 (м, 6H), 2,6 –2,52 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,77–,55 (м, 3H), 1,41–1,22 (м, 1H).</p>
<u>269</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 404,4 (M+H).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,60 (с, 2H), 7,32 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06–6,78 (м, 1H), 5,09 (д, J = 83,9 Гц, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,20 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,91 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,13 (с, 1H), 2,71 (д, J = 34,3 Гц, 4H), 2,30 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,45 (д, J = 12,4 Гц, 1H).</p>
<u>270</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридин-2-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 401,4 (M+H).</p> <p>1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,55 (дд, J = 29,7, 4,5 Гц, 1H), 7,95–7,85 (м, 1H), 7,53 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J = 11,8, 6,2, 3,0 Гц, 1H), 7,38–7,20 (м, 2H), 7,12 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,02–6,92 (м, 1H), 4,41 (дд, J = 48,2, 12,2 Гц, 1H), 4,26–3,91 (м, 3H), 3,52 (дд, J = 42,7, 10,9 Гц, 1H), 3,20–2,89 (м, 1H), 2,73 (д, J = 50,5 Гц, 3H), 2,29 (д, J = 16,6 Гц, 3H), 1,84–1,61 (м, 3H), 1,57–1,43 (м, 1H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>271</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 402,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,24 (ддд, J = 14,4, 5,0, 1,8 Гц, 1H), 7,94–7,79 (м, 2H), 7,30–6,99 (м, 3H), 4,70–4,57 (м, 1H), 4,34 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 4,28 (с, 1H), 4,25–4,03 (м, 1H), 3,73 (дд, J = 29,6, 12,1 Гц, 2H), 3,14–2,97 (м, 1H), 2,96–2,75 (м, 4H), 2,33 (д, J = 15,4 Гц, 3H), 2,01–1,65 (м, 4H).</p>

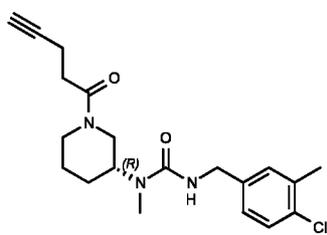
Общая методика J:

Пример 272: Синтез (R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-3-ил)-1-циклопропилмочевины



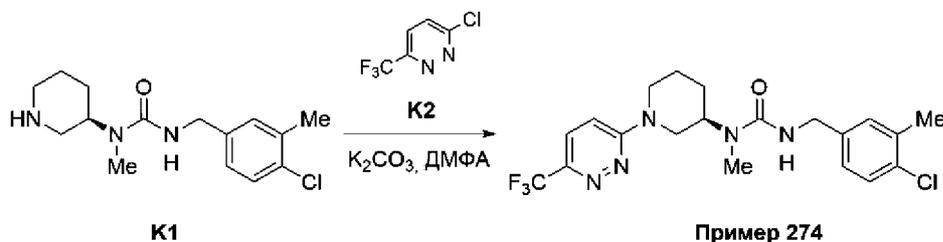
К смеси **J1** (67 мг, 0,21 ммоль) и DIEA (81 мг, 0,63 ммоль) в безводном ДМФ (5 мл) добавляли циклопропанкарбовую кислоту **J2** (19 мг, 0,22 ммоль) и HATU (84 мг, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь выливали в воду (10 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NH₄Cl и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **примера 272** (17 мг, выход 20,73 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z: 390 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,24–7,17 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 1H), 4,54–4,39 (м, 1H), 4,37–4,21 (м, 3H), 3,57–3,34 (м, 1H), 3,22–2,91 (м, 1H), 2,65–2,43 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,28–2,12 (м, 1H), 1,99–1,76 (м, 3H), 1,62–1,36 (м, 1H), 0,97–0,68 (м, 8H).

Соединения, указанные в таблице ниже, готовили из соответствующих исходных веществ, описанных выше или коммерчески доступных, с помощью описанной выше основной процедуры J и промежуточного соединения **J1** в примере 272.

<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>273</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-метил-3-[(3R)-1-(пент-4-иноил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 376,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32–7,24 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,11–7,04 (м, 1H), 4,97–4,67 (м, 1H), 4,65–4,49 (м, 1H), 4,45–4,26 (м, 2H), 4,22–4,11 (м, 1H), 3,85–3,72 (м, 1H), 2,98–2,86 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,70–2,47 (м, 5H), 2,43–2,37 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,95 (с, 1H), 1,91–1,46 (м, 3H).</p>

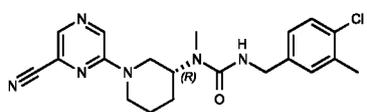
Общая методика K:

Пример 274: Синтез **(R)-3-(4-хлор-3-метилбензил)-1-метил-1-(1-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил)мочевины**

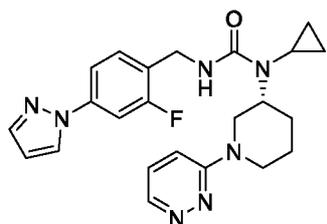


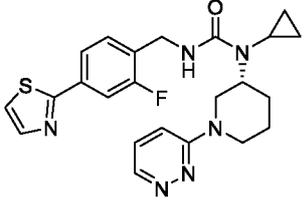
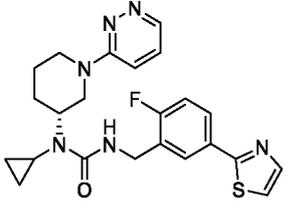
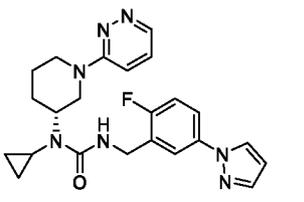
К смеси **K1** (59 мг, 0,2 ммоль) и K₂CO₃ (56 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли 3-хлор-6-(трифторметил)пиридазин **K2** (44 мг, 0,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 10 ч. После охлаждения смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NH₄Cl и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **примера 274** (8 мг, выход 9,1 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z: 442 (M+H)⁺. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,64 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,24–7,20 (м, 1H), 7,11 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,57–4,47 (м, 1H), 4,45–4,36 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,12 – 4,02 (м, 1H), 3,19–3,09 (м,

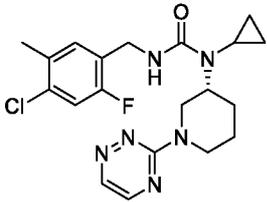
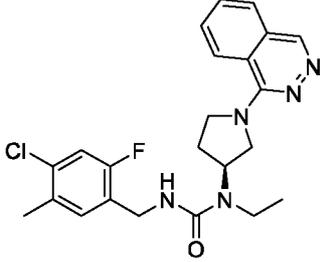
1H), 3,04 – 2,94 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,98–1,84 (м, 3H), 1,75–1,60 (м, 1H).

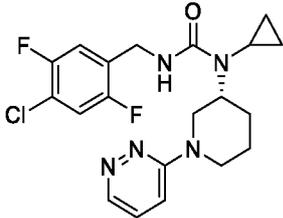
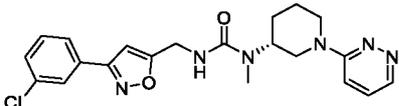
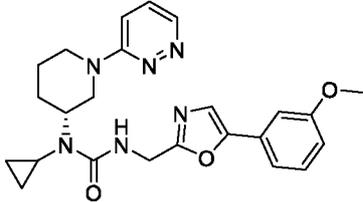
<u>Пример</u>	<u>Структура и наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>275</u>	 <p>3-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(6-цианопириазин-2-ил)пиперидин-3-ил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 399,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,47 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,46–4,29 (м, 4H), 4,10 (дт, J = 10,9, 7,5 Гц, 1H), 3,04 (дд, J = 12,5, 11,5 Гц, 1H), 2,94–2,83 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 1,89 (ддд, J = 15,8, 9,8, 3,4 Гц, 3H), 1,73–1,58 (м, 1H).</p>

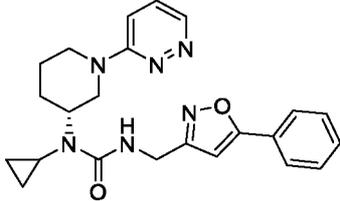
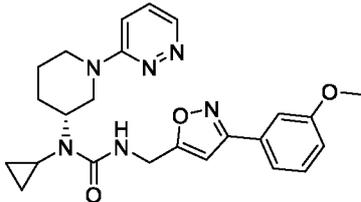
Следующие примеры готовили по **общей методике А**.

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>278</u>	 <p>3-циклопропил-1-[[2-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)фенил]метил]-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 435,2 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,59–7,51 (м, 2H), 7,46 (дд, J = 16,5, 8,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 6,53 (дд, J = 2,5, 1,9 Гц, 1H), 4,53–4,44 (м, 2H), 4,43–4,31 (м, 2H), 3,78 (тт, J = 11,8, 3,9 Гц, 1H), 3,33 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 2,88 (тд, J = 13,0, 2,7 Гц, 1H), 2,62–2,51 (м, 1H), 2,26 (кв.д, J = 12,5, 4,0 Гц, 1H), 2,01–1,81 (м, 2H), 1,69–1,56 (м, 1H), 1,04–0,93 (м, 2H), 0,88–0,74 (м, 2H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>279</u>	 <p>3-циклопропил-1-{{2-фтор-4-(1,3-тиазол-2-ил)фенил}метил}-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 453 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 7,89–7,84 (м, 1H), 7,71 (дд, J = 18,7, 9,5 Гц, 2H), 7,64–7,60 (м, 1H), 7,46 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 8,8, 3,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,50 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,37 (дд, J=23,6, 12,7 Гц, 2H), 3,78 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,35 (с, 1H), 2,88 (т, J=12,9 Гц, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,32–2,20 (м, 1H), 1,92 (дд, J = 46,2, 12,0 Гц, 2H), 1,62 (к, J = 13,3 Гц, 1H), 0,98 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 0,82 (с, 2H).</p>
<u>280</u>	 <p>3-циклопропил-1-{{2-фтор-5-(1,3-тиазол-2-ил)фенил}метил}-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 453 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44–8,38 (м, 1H), 7,95 (дд, J = 7,1, 2,2 Гц, 1H), 7,90–7,82 (м, 2H), 7,58 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,30–7,16 (м, 2H), 7,07 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 2,5 Гц, 2H), 4,36 (ддд, J = 13,2, 12,6, 7,7 Гц, 2H), 3,78 (тт, J = 12,0, 3,9 Гц, 1H), 3,36 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 2,88 (тд, J = 13,1, 2,6 Гц, 1H), 2,67–2,57 (м, 1H), 2,28 (кв.д, J = 12,6, 4,1 Гц, 1H), 1,92 (дд, J = 53,6, 12,6 Гц, 2H), 1,63 (ддт, J = 17,1, 13,1, 6,6 Гц, 1H), 1,02–0,95 (м, 2H), 0,89–0,82 (м, 2H).</p>
<u>281</u>	 <p>3-циклопропил-1-{{2-фтор-5-(1H-пиразол-1-ил)фенил}метил}-3-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 436 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41 (дд, J=4,4, 1,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,61 (ддд, J=8,7, 4,2, 2,9 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29–7,18 (м,</p>

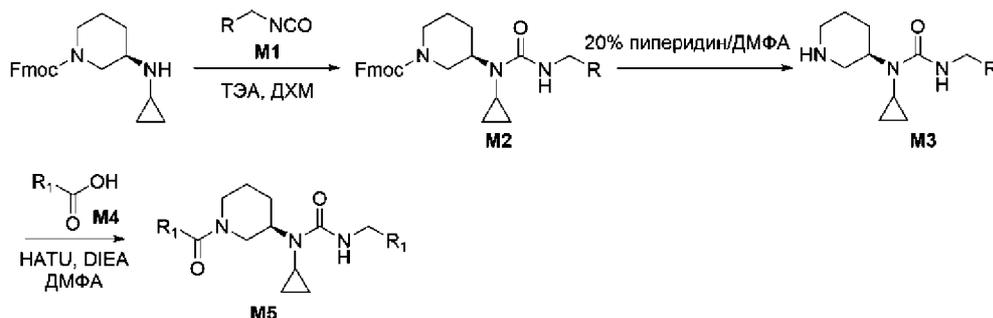
<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	2H), 6,52–6,49 (м, 1H), 4,56–4,47 (м, 2H), 4,35 (ддд, J = 18,6, 12,5, 7,5 Гц, 2H), 3,78 (тт, J = 11,9, 3,9 Гц, 1H), 3,33 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 2,87 (тд, J = 13,0, 2,7 Гц, 1H), 2,65–2,52 (м, 1H), 2,26 (кв.д, J = 12,6, 4,2 Гц, 1H), 1,97 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,85 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,68–1,54 (м, 1H), 1,02–0,92 (м, 2H), 0,87–0,75 (м, 2H).
<u>282</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-(1,2,4-триазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 419 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 4,39 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,71–3,63 (м, 1H), 3,42 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,87 (тд, J = 13,1, 2,7 Гц, 1H), 2,60–2,55 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,31–2,23 (м, 1H), 1,90 (дд, J = 27,9, 12,4 Гц, 2H), 1,57 (дт, J = 13,0, 4,0 Гц, 1H), 0,94 (ддд, J = 9,9, 6,9, 3,7 Гц, 2H), 0,83–0,73 (м, 2H).</p>
<u>283</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-этил-3-[(3S)-1-(фталазин-1-ил)пирролидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 442 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,88 (с, 1H), 8,42–8,38 (м, 1H), 7,94 (тдд, J = 6,9, 5,4, 2,0 Гц, 3H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,80 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,04–3,90 (м, 4H), 3,42 (дд, J = 7,1, 1,7 Гц, 2H), 2,29 (д, J = 5,8 Гц, 5H), 1,23 (т, J = 7,0 Гц, 3H).</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>284</u>	 <p>3-[(4-хлор-2,5-дифторфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 422 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,3, 1,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J = 9,3, 3,5, 2,3 Гц, 2H), 7,21 (дд, J = 9,5, 6,5 Гц, 1H), 7,02 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,42–4,30 (м, 4H), 3,76 (тт, J = 11,9, 3,9 Гц, 1H), 3,35 (с, 1H), 2,88 (тд, J = 13,1, 2,7 Гц, 1H), 2,61–2,51 (м, 1H), 2,25 (кв.д, J = 12,6, 4,2 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 1,68–1,54 (м, 1H), 1,02–0,92 (м, 2H), 0,81 (дд, J = 6,6, 4,1 Гц, 2H).</p>
<u>285</u>	 <p>3-{[3-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 427,3 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (дт, J = 4,4, 1,3 Гц, 1H), 7,84–7,78 (м, 1H), 7,69 (дкв., J = 6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,43–7,32 (м, 2H), 7,29–7,19 (м, 4H), 7,01 (дд, J = 9,3, 1,3 Гц, 1H), 6,61 (т, J = 0,8 Гц, 1H), 4,77–4,62 (м, 2H), 4,47 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 4,09 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 3,98–3,88 (м, 1H), 3,07 (т, J = 12,9 Гц, 1H), 3,02–2,91 (м, 5H), 2,03 (с, 0H), 1,89 (тд, J = 12,9, 4,5 Гц, 2H), 1,77–1,54 (м, 8H), 1,26 (с, 3H).</p>
<u>286</u>	 <p>1-циклопропил-3-{[5-(3-метоксифенил)-1,3-оксазол-2-ил]метил}-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 449 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (дд, J = 4,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37–7,24 (м, 4H), 7,23–7,19 (м, 1H), 6,91 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,38 (дд, J = 27,6, 13,2 Гц, 2H), 3,84–3,78 (м, 4H), 2,95–2,82 (м, 1H), 2,65–2,57 (м, 1H), 2,27 (тт, J = 13,0, 6,4 Гц, 1H), 1,82 (ддд, J</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
		= 94,5, 29,2, 12,5 Гц, 4H), 1,01–0,95 (м, 2H), 0,92–0,86 (м, 2H).
<u>287</u>	 <p>1-циклопропил-3-[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 419 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (с, 1H), 7,81 (дд, J = 7,8, 1,4 Гц, 2H), 7,51–7,41 (м, 3H), 7,35 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,53–4,44 (м, 2H), 4,44–4,27(м,2H),3,80(тт,J=11,9,3,9 Гц, 1H),3,36–3,31(м, 1H),2,87(дд, J=18,4,7,6 Гц,1H),2,61–2,51(м, 1H),2,26(кв.д, J=12,6,4,0 Гц, 1H),1,98(д, J=11,6 Гц,1H),1,86(д, J=13,3 Гц, 1H), 1,62 (дтд, J = 13,0, 9,3, 4,0 Гц, 1H), 1,02–0,91 (м, 2H), 0,88–0,77 (м, 2H).</p>
<u>288</u>	 <p>этил-2-[(3R)-3-(1-циклопропил-4-(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]карбамоил}амино)пиперидин-1-ил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат</p>	<p>ЖХМС: 479 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,99 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,30 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 4,03 (дд, J = 12,4, 4,0 Гц, 2H), 3,82–3,69 (м, 1H), 3,46–3,37 (м, 1H), 2,97–2,87 (м, 1H), 2,61–2,51 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,22–2,10 (м, 1H), 1,95–1,82 (м, 2H), 1,72–1,58 (м, 1H), 1,36–1,29 (м, 3H), 0,99–0,89 (м, 2H), 0,81–0,72 (м, 2H).</p>
<u>289</u>	 <p>1-циклопропил-3-[[3-(3-метоксифенил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 449 m/z (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (дд, J = 4,3, 1,0 Гц, 1H), 7,42–7,34 (м, 4H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,06–6,99 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,55 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,42–4,30 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,78 (ддд, J = 15,8, 7,9, 4,0 Гц,</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	ил]метил}-1-[(3R)-1-(пиперазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	1H), 3,36–3,32 (м, 1H), 2,89 (тд, J = 13,0, 2,7 Гц, 1H), 2,62–2,54 (м, 1H), 2,25 (тд, J = 12,5, 4,1 Гц, 1H), 1,92 (дд, J = 46,8, 12,7 Гц, 2H), 1,70–1,55 (м, 1H), 1,03–0,95 (м, 2H), 0,84 (дд, J = 7,9, 4,4 Гц, 2H).

Общая методика М:



Стадия 1

К раствору соединения (9H-флуорен-9-ил)метил(R)-3-(циклопропиламино)пиперидин-1-карбоксилата (1 экв.) и ТЭА (3 экв.) в безводном ДХМ добавляли по каплям раствор соединения **M1** (1 экв.) в безводном ДХМ при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические слои отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя гептаном/этилацетатом) с получением соединения **M2**.

Стадия 2

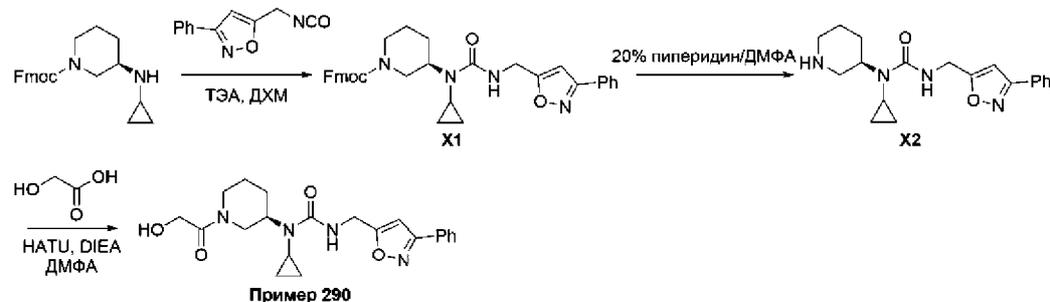
M2 (1 экв.) растворяли в 20 % пиперидин/ДМФА (0,1 М) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1–2 часа. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, а неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, используя ДХМ/ДХМ:7 н NH₄ MeOH (от 10:0 до 0:10) с получением продукта **M3**.

Стадия 3

M3 (1 экв.), соответствующую карбоновую кислоту **M4** (1,2 экв.) и HATU (1,3 экв.) растворяли в ДМФА (0,1 М), затем добавляли ДИЭА (2 экв.), а реакционную смесь перемешивали при к. т. до полного превращения. Добавляли воду и реакционную смесь

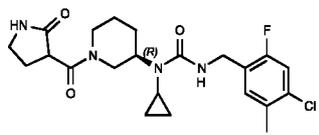
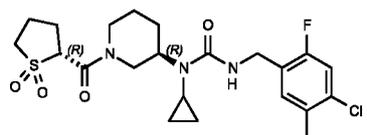
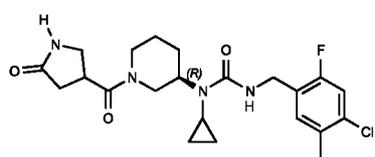
дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта **M5**.

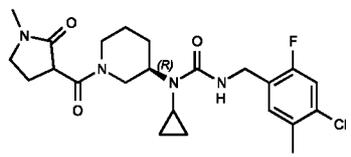
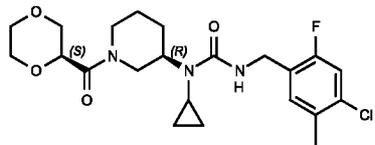
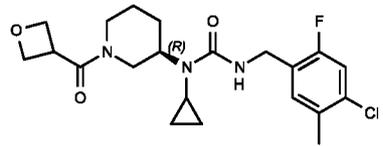
Синтез 1-циклопропил-1-[(3R)-1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил]-3-[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]мочевины, пример 290

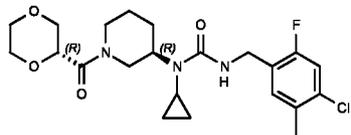
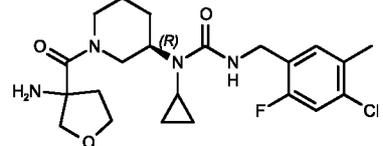
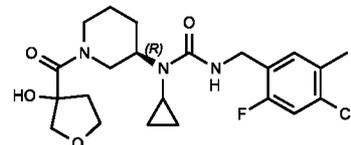


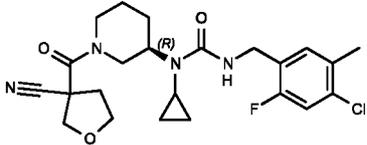
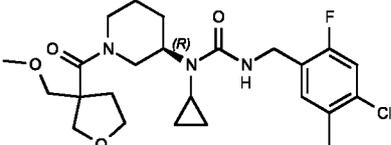
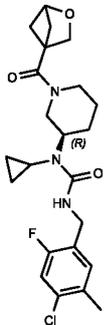
К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил(R)-3-(циклопропиламино)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,10 ммоль) и ТЭА (0,460 мл, 3,30 ммоль) в безводном ДХМ (11 мл) добавляли по каплям раствор 5-(изоцианатометил)-3-фенилизоксазола (220 мг, 1,10 ммоль) в безводном ДХМ (5,5 мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc . Комбинированные органические слои отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали гептаном/этилацетатом) с получением **X1** (280 мг, выход 45%). **X1** (280 мг, 0,498 ммоль) растворяли в 20% пиперидин/ДМФ (4,98 мл), а реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакцию смесь концентрировали в вакууме, а неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с помощью ДХМ/ДХМ:7 и $\text{NH}_4 \text{MeOH}$ (от 10/0 до 0/10) с получением **X2** (150 мг, выход 88%) **X2** (20 мг, 0,06 ммоль), 2-гидроксиуксусную кислоту (5,4 мг, 0,072 ммоль) и HATU (29 мг, 0,076 ммоль) растворяли в ДМФА (0,56 мл), затем добавляли ДИЭА (21 мкл, 0,12 ммоль), а реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 5 минут. Добавляли воду и реакцию смесь дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения **примера 290** (11 мг, выход 47%) в виде белого порошка. ЖХМС (ЭИР) m/z : 399,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

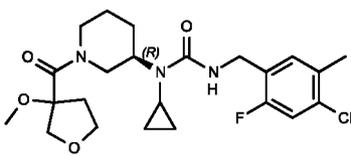
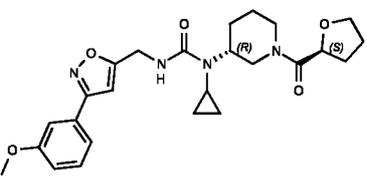
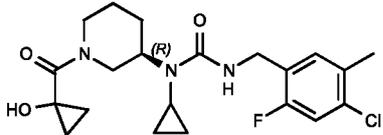
Примеры, приведенные ниже, получали по **общей методике M**.

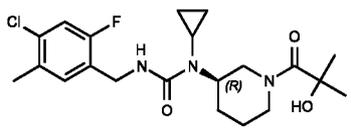
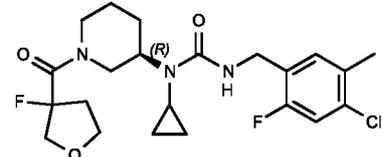
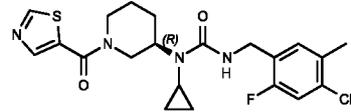
<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>291</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-(2-оксопирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 451 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28–7,20 (м, 1H), 7,13 (дд, J = 9,8, 3,8 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,83 (дд, J = 11,8, 5,9 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 4,45–4,31 (м, 2H), 4,12 (дд, J = 25,2, 12,2 Гц, 1H), 4,01–3,88 (м, 1H), 3,87–3,59 (м, 1H), 3,59–3,32 (м, 3H), 3,26–2,94 (м, 1H), 2,64–2,54 (м, 1H), 2,51–2,44 (м, 1H), 2,38–2,14 (м, 5H), 1,99–1,77 (м, 2H), 1,62–1,37 (м, 1H), 1,03–0,88 (м, 2H), 0,87–0,60 (м, 2H).</p>
<u>292</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-[(2R)-1,1-диоксо-1λ⁶-тиолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 486 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27–7,21 (м, 1H), 7,13 (дд, J = 9,8, 2,5 Гц, 1H), 4,54 (дд, J = 39,0, 7,8 Гц, 2H), 4,44–4,33 (м, 2H), 4,12 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,88–3,81 (м, 1H), 3,51–3,44 (м, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,22–3,01 (м, 3H), 2,74–2,43 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,30–2,21 (м, 2H), 2,18–2,12 (м, 1H), 2,01 (с, 1H), 1,90–1,77 (м, 2H), 1,55–1,44 (м, 1H), 0,99–0,89 (м, 2H), 0,82–0,68 (м, 2H).</p>
<u>293</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-(5-оксопирролидин-3-</p>	<p>ЖХМС: m/z 451 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,29–7,21 (м, 1H), 7,13 (дд, J = 9,8, 4,6 Гц, 1H), 4,49 (т, J = 14,4 Гц, 1H), 4,44–4,32 (м, 2H), 3,91 (т, J = 14,0 Гц, 1H), 3,85–3,65 (м, 2H), 3,60–3,42 (м, 2H), 3,30–3,21 (м, 1H), 3,19–3,08 (м, 1H), 3,07–2,93 (м, 1H), 2,68–2,58 (м, 1H), 2,58–2,50 (м, 2H), 2,50–2,44 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,19 (дтд, J = 8,6, 6,8, 4,5 Гц, 1H), 2,03 (с, 1H), 2,02–1,79 (м, 2H),</p>

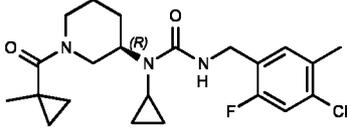
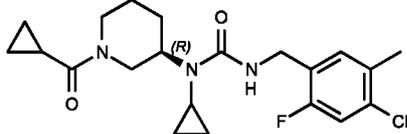
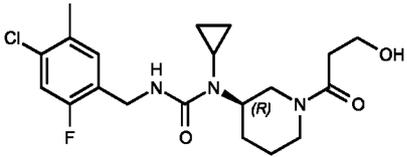
<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина	1,57–1,43 (м, 1H), 1,03–0,87 (м, 2H), 0,86–0,64 (м, 2H).
<u>294</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-(1-метил-2-оксопирролидин-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 465 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 9,8, 3,2 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 4,41–4,31 (м, 2H), 4,15–3,92 (м, 2H), 3,78 (д, J = 25,7 Гц, 1H), 3,64–3,37 (м, 3H), 3,21–2,93 (м, 1H), 2,87–2,80 (м, 3H), 2,59–2,46 (м, 2H), 2,42–2,34 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28–2,14 (м, 2H), 1,95–1,77 (м, 2H), 1,64–1,35 (м, 1H), 0,98–0,67 (м, 4H).</p>
<u>295</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-[(2S)-1,4-диоксан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 454 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,29–7,21 (м, 1H), 7,13 (дд, J = 9,8, 3,8 Гц, 1H), 4,48–4,33 (м, 4H), 3,98 (дд, J = 44,7, 12,1 Гц, 1H), 3,86–3,74 (м, 3H), 3,73–3,67 (м, 2H), 3,66–3,55 (м, 2H), 3,51 (дд, J = 11,4, 6,5 Гц, 1H), 3,17–2,92 (м, 1H), 2,60–2,52 (м, 1H), 2,48 (дд, J = 13,0, 2,7 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,30–2,17 (м, 1H), 1,94–1,77 (м, 2H), 1,60–1,37 (м, 1H), 0,99–0,87 (м, 2H), 0,83–0,68 (м, 2H).</p>
<u>296</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-(оксетан-</p>	<p>ЖХМС: m/z 424 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 9,8, 5,5 Гц, 1H), 4,84–4,76 (м, 4H), 4,53–4,35 (м, 3H), 4,21–4,14 (м, 1H), 3,71–3,61 (м, 1H), 3,51 (тд, J = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 3,36 (дд, J = 17,0, 8,4 Гц, 1H), 3,15 (дд, J = 23,8, 12,1 Гц, 1H), 2,90 (тд, J = 13,3, 2,7 Гц, 1H), 2,57–2,45 (м, 2H), 2,32 (д, J = 3,2 Гц, 3H), 2,14 (ддд, J =</p>

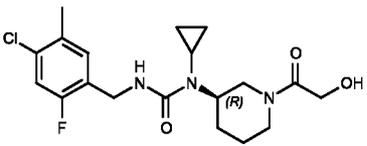
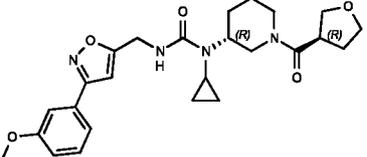
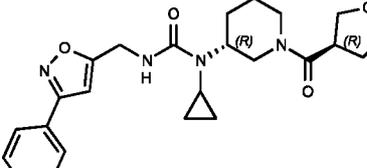
<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина	23,0, 13,2, 3,5 Гц, 1H), 1,97–1,77 (м, 2H), 1,53–1,39 (м, 1H), 0,94 (ддд, J = 16,0, 8,7, 4,3 Гц, 2H), 0,81–0,63 (м, 2H).
<u>297</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-[(2R)-1,4-диоксан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 454 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (дд, J = 17,7, 8,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 9,6, 6,9 Гц, 1H), 5,80–5,64 (м, 1H), 4,58–4,24 (м, 4H), 4,06–3,59 (м, 8H), 3,37–3,17 (м, 2H), 2,91 (т, J = 11,7 Гц, 1H), 2,56–2,33 (м, 2H), 2,31 (д, J = 2,6 Гц, 3H), 1,96–1,75 (м, 2H), 1,59–1,47 (м, 1H), 0,94–0,66 (м, 4H).</p>
<u>298</u>	 <p>1-[(3R)-1-(3-аминооксолан-3-карбонил)пиперидин-3-ил]-3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 453,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,53–4,22 (м, 4H), 4,12 (дд, J = 19,6, 9,3 Гц, 1H), 4,01–3,74 (м, 3H), 3,62 (дд, J = 9,2, 4,2 Гц, 2H), 3,16 (дд, J = 24,0, 7,3 Гц, 1H), 2,54–2,38 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,25–2,15 (м, 1H), 2,00–1,77 (м, 3H), 1,53 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 0,94 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 0,75 (с, 2H).</p>
<u>299</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(3-гидроксиоксолан-3-</p>	<p>ЖХМС: m/z 454 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,42 (д, J = 14,8 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,24–4,01 (м, 1H), 4,00–3,82 (м, 2H), 3,77 (дд, J = 13,5, 9,6 Гц, 1H), 3,70–3,32 (м, 2H), 3,22–2,79 (м, 1H), 2,71–2,50 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,26–1,97 (м, 2H), 1,85 (д, J = 48,8 Гц, 2H), 1,49 (с, 1H), 1,01–0,88 (м, 2H), 0,83–0,68 (м, 2H).</p>

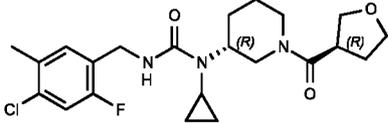
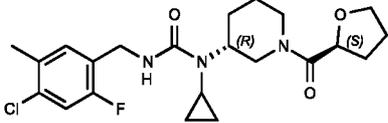
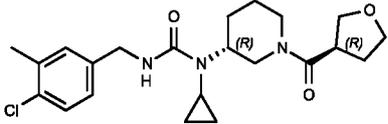
<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина	
<u>300</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(3-цианоксолан-3-карбонил)пиперидин-3-ил]-1-циклопропилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 463 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12–7,05 (м, 1H), 5,76 (д, J = 29,9 Гц, 1H), 4,59–4,45 (м, 1H), 4,41–4,22 (м, 4H), 3,98 (ддд, J = 27,0, 12,5, 4,7 Гц, 3H), 3,68 (т, J = 11,1 Гц, 2H), 3,49–3,28 (м, 1H), 3,10 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 2,90–2,68 (м, 1H), 2,58–2,47 (м, 2H), 2,29 (д, J = 25,8 Гц, 4H), 1,93–1,82 (м, 2H), 1,57–1,47 (м, 1H), 0,87 (дд, J = 13,1, 6,8 Гц, 3H), 0,76 (д, J = 19,4 Гц, 1H).</p>
<u>301</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-[3-(метоксиметил)оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 482 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,20 (дд, J = 8,0, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 5,73 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 4,04–3,75 (м, 5H), 3,56 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,49 (к, J = 8,9 Гц, 2H), 3,35 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 3,23 (т, J = 11,3 Гц, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,29–2,14 (м, 2H), 1,99 (дт, J = 13,3, 8,1 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,77 (дд, J = 13,6, 2,6 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,53–1,42 (м, 1H), 0,88 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 0,75 (д, J = 12,6 Гц, 2H).</p>
<u>302</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-</p>	<p>ЖХМС: m/z 450,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28–7,20 (м, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,54–4,30 (м, 4H), 3,86 (дд, J = 33,0, 5,6 Гц, 1H), 3,78–3,46 (м, 3H), 3,28 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 3,07 (дт, J = 24,5, 12,7 Гц, 1H), 2,56–2,47 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,24–2,07 (м, 3H), 1,97–1,76 (м, 4H), 1,48 (кв.д, J = 13,3, 6,6</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	циклопропил-1-[(3R)-1-{2-оксабицикло[2.1.1]гексан-4-карбонил}пиперидин-3-ил]мочевина	Гц, 1H), 1,00–0,87 (м, 2H), 0,73 (ддд, J = 25,6, 15,2, 8,2 Гц, 2H).
<u>303</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(3-метоксиоксолан-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 468 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,49 (т, J=13,0 Гц, 1H), 4,38(с, 3H), 4,06(д, J=9,8 Гц, 1H), 3,97–3,85(м, 2H), 3,82(дт, J=8,2, 4,1 Гц, 1H), 3,51 (дд, J = 47,8, 10,0 Гц, 1H), 3,26–3,22 (м, 3H), 3,16–2,89 (м, 1H), 2,61–2,43 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,21 (дд, J = 16,7, 11,4 Гц, 2H), 1,94–1,81 (м, 2H), 1,58–1,44 (м, 1H), 0,98–0,90 (м, 2H), 0,75 (с, 2H).</p>
<u>304</u>	 <p>1-циклопропил-3-{[3-(3-метоксифенил)-1,2-оксазол-5-ил]метил}-1-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 469 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,38 (дд, J = 4,4, 1,8 Гц, 3H), 7,21 (с, 1H), 7,05–7,00 (м, 1H), 6,65 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 4,69–4,34 (м, 4H), 3,92 (ддд, J = 21,4, 13,8, 6,4 Гц, 3H), 3,84 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 3,79 (д, J=6,1 Гц, 1H), 3,56–3,32(м, 1H), 3,08(т, J=47,9 Гц, 1H), 2,51(дд, J=6,8, 2,9 Гц, 1H), 2,32–2,14(м, 2H), 2,05–1,84(м, 5H), 1,63–1,43(м, 1H), 1,06–0,94(м, 2H), 0,85–0,73(м, 2H).</p>
<u>305</u>	 <p>1-циклопропил-3-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 424 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 5,74 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,48 (т, J = 13,6 Гц, 2H), 4,39 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,75 (с, 1H), 3,10 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,61 (с, 1H), 2,45–</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(1-гидроксициклопропанкарбонил)пиперидин-3-ил]мочевина	2,38(м,1H),2,31(с,3H),2,23–2,12(м,1H),1,97(д, J=11,8 Гц,1H),1,81(д, J=13,5 Гц,1H),1,58(дт, J=13,2,4,1 Гц,1H),1,15(д, J=7,4 Гц,1H),1,00–0,86(м,5H),0,75(т, J = 4,3 Гц, 2H).
<u>306</u>	 3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)пиперидин-3-ил]мочевина	ЖХМС: m/z 426 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 5,74 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,80–4,10 (м, 5H), 3,45 (дд, J = 78,1, 29,3 Гц, 2H), 2,46 (с, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,25 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 1,93–1,78 (м, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 0,89 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 0,74 (с, 2H).
<u>307</u>	 3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(3-фтороксолан-3-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина	ЖХМС: m/z 456 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,41 (дд, J = 27,0, 12,4 Гц, 3H), 4,24–3,87 (м, 5H), 3,79–3,40 (м, 2H), 3,15 (дд, J = 49,8, 38,8 Гц, 1H), 2,76–2,43 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,23 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 1,99–1,79 (м, 2H), 1,51 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 0,94 (с, 2H), 0,74 (д, J = 10,6 Гц, 2H).
<u>308</u>	 3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(тиазол-2-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина	ЖХМС: m/z 451 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,11 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,61–4,02 (м, 4H), 3,85–3,57 (м, 1H), 3,50–3,35 (м, 1H), 3,11–2,67 (м, 1H), 2,60–2,44 (м, 1H),

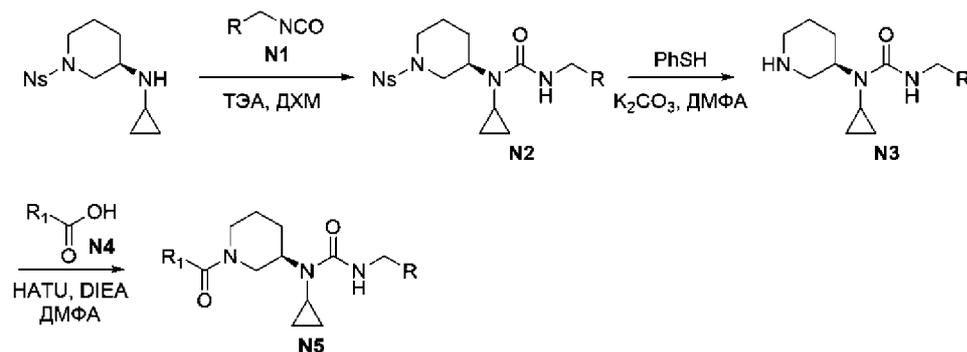
<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(1,3-тиазол-5-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина	2,32–2,21 (м, 4H), 2,02–1,82 (м, 2H), 1,61 (дд, J = 26,3, 13,2 Гц, 1H), 0,94 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 0,81–0,56 (м, 2H).
<u>309</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(1-метилциклопропанкарбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 422 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 9,9 Гц, 4H), 3,71–3,54 (м, 1H), 3,29–3,02 (м, 1H), 2,53 (ддд, J = 10,4, 6,7, 3,9 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,19 (кв.д, J = 12,6, 4,1 Гц, 1H), 1,87 (дд, J = 28,7, 12,7 Гц, 2H), 1,57–1,41 (м, 1H), 1,38–1,12 (м, 4H), 0,98–0,83 (м, 4H), 0,75 (с, 2H), 0,60 (д, J = 1,4 Гц, 2H).
<u>310</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-циклопропанкарбонилпиперидин-3-ил]-1-циклопропилмочевина</p>	ЖХМС: m/z 408 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,32–7,19 (м, 1H), 7,13 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 4,38 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 4,32–4,22 (м, 1H), 3,75 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 3,56–3,35 (м, 1H), 3,20–2,98 (м, 1H), 2,52 (д, J = 11,0 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,26–2,14 (м, 1H), 2,01–1,75 (м, 3H), 1,63–1,40 (м, 1H), 1,02–0,90 (м, 2H), 0,88–0,75 (м, 5H), 0,72 (с, 1H).
<u>311</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-[(3R)-1-(3-гидроксипропил)карбонилпиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 412,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 9,8, 3,7 Гц, 1H), 6,85 (дт, J = 11,7, 5,6 Гц, 1H), 4,51 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 9,8, 5,9 Гц, 2H), 3,93 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 3,79 (дт, J = 16,1, 5,4 Гц, 2H), 3,75–3,44 (м, 1H), 3,38–3,31 (м, 1H), 3,16–2,90 (м, 1H), 2,79–2,61 (м,

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	циклопропил-1-[(3R)-1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил]мочевина	1H), 2,59–2,49 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,26–2,09 (м, 1H), 1,99–1,74 (м, 2H), 1,63–1,41 (м, 1H), 0,94 (ддд, J = 16,8, 10,1, 4,6 Гц, 2H), 0,74 (дддд, J = 12,3, 8,4, 5,6, 2,2 Гц, 2H).
<u>312</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 398 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28–7,21 (м, 1H), 7,13 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 4,59–4,33 (м, 3H), 4,31–4,13 (м, 2H), 3,73–3,48 (м, 2H), 3,26 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,17–2,86 (м, 1H), 2,57–2,49 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (дд, J = 24,7, 14,2 Гц, 1H), 1,99–1,76 (м, 2H), 1,58–1,42 (м, 1H), 1,01–0,84 (м, 2H), 0,75 (дд, J = 21,6, 8,8 Гц, 2H).</p>
<u>313</u>	 <p>1-циклопропил-3-{[3-(3-метоксифенил)-1,2-оксазол-5-ил]метил}-1-[(3R)-1-(3R)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 469 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,44–7,33 (м, 3H), 7,22–7,07 (м, 1H), 7,03 (ддд, J = 6,5, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,57–4,48 (м, 4H), 4,04–3,86 (м, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,84–3,71 (м, 3H), 3,55–3,44 (м, 1H), 3,43–3,32 (м, 1H), 3,05 (ддд, J = 24,4, 18,5, 11,6 Гц, 1H), 2,60–2,52 (м, 1H), 2,25–2,05 (м, 3H), 1,99–1,78 (м, 2H), 1,55–1,41 (м, 1H), 1,03–0,91 (м, 2H), 0,87–0,72 (м, 2H).</p>
<u>314</u>		<p>ЖХМС: m/z 439 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 7,79 (дд, J = 6,5, 2,9 Гц, 2H), 7,48–7,42 (м, 3H), 6,50 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,60 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 3,97 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 3,92–3,79 (м, 4H), 3,29–3,15 (м, 2H), 2,68–2,01 (м, 5H), 1,92</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	1-циклопропил-1-[(3R)-1-[(3R)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]-3-[(3-фенил-1,2-оксазол-5-ил)метил]мочевина	(с, 1H), 1,82 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,68 (с, 2H), 1,48 (с, 1H), 0,88 (д, J = 56,6 Гц, 4H).
<u>314A</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-[(3R)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 438 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 23,0 Гц, 1H), 4,42 (дт, J = 26,8, 12,8 Гц, 3H), 4,04–3,72 (м, 6H), 3,45 (дт, J = 14,7, 9,6 Гц, 2H), 3,27 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,12(т, J=11,8 Гц, 1H), 2,99(т, J=12,1 Гц, 1H), 2,59–2,43(м, 2H), 2,28(д, J=25,5 Гц, 3H), 2,22–2,00(м, 3H), 1,99–1,78(м, 2H), 1,55–1,35(м, 1H), 1,04–0,84(м, 2H), 0,82–0,60 (м, 2H).</p>
<u>315</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-[(2S)-оксолан-2-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 438,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 9,8, 4,4 Гц, 1H), 6,85 (дт, J = 18,8, 5,7 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 9,8, 4,0 Гц, 1H), 4,52–4,32 (м, 3H), 4,02–3,87 (м, 2H), 3,86–3,73 (м, 2H), 3,48 (ддд, J = 15,6, 7,9, 3,9 Гц, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,13 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,99–2,85 (м, 1H), 2,61–2,45 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,28–2,11 (м, 2H), 2,05–1,79 (м, 5H), 1,62–1,40 (м, 1H), 1,00–0,86 (м, 2H), 0,84–0,64 (м, 2H).</p>
<u>316</u>	 <p>1-[(4-хлор-3-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-[(3R)-</p>	<p>ЖХМС: m/z 420 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 (дт, J = 14,1, 7,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 10,9, 4,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 29,3 Гц, 1H), 4,55–4,43 (м, 1H), 4,40–4,27 (м, 2H), 3,86 (ддд, J = 19,0, 17,4, 14,8, 11,4 Гц, 6H), 3,53–3,38 (м, 2H), 3,27 (д, J =</p>

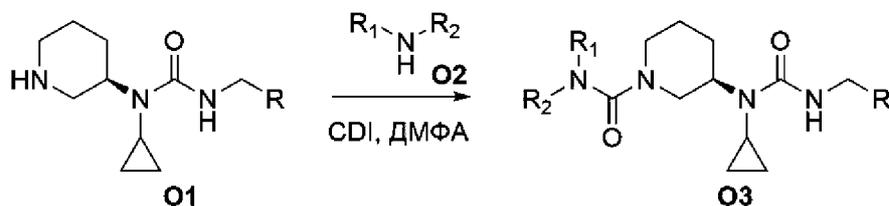
<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]мочевина	12,0 Гц, 1H), 3,13 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,99 (т, J = 13,1 Гц, 1H), 2,57–2,46 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,25–2,04 (м, 3H), 2,01–1,80 (м, 2H), 1,55–1,37 (м, 1H), 0,98–0,86 (м, 2H), 0,83–0,61 (м, 2H).

Общая методика N



К раствору соединения (R)-N-циклопропил-1-((2-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-амина (1 экв.) и ТЭА (3 экв.) в безводном ДХМ добавляли по каплям раствор соединения **N1** (1 экв.) в безводном ДХМ при 0 °С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические слои отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя гептаном/этилацетатом) с получением соединения **N2**. **N2** (1 экв.) растворяли в ДМФ (0,1 М), затем добавляли карбонат калия (2 экв.) и тиофенол (1,5 экв.), а реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1–2 часов. Добавляли 1 М HCl до pH 2–3 и полученную смесь дважды экстрагировали ДХМ. Затем кислый раствор доводили до pH 10–11, осторожно добавляя 6 н NaOH. Затем полученный основной раствор экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный **N3** использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. **N3** (1 экв.), соответствующую карбоновую кислоту **N4** (1,2 экв.) и HATU (1,3 экв.) растворяли в ДМФ (0,1 М), затем добавляли ДИЭА (2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. до полного превращения. Добавляли воду и реакционную смесь дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта **N5**.

Общая методика O:

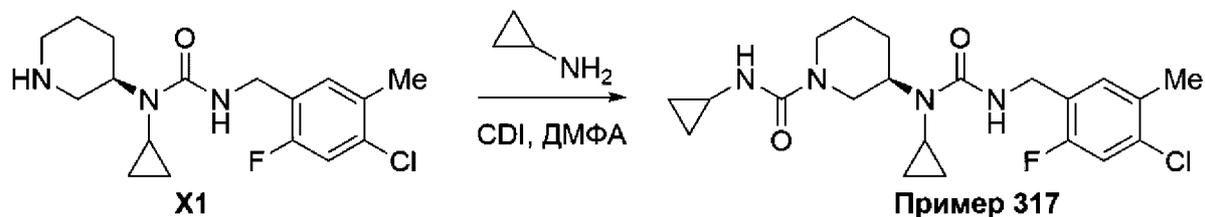


O1 синтезировали с помощью процедуры M или N

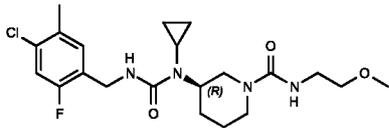
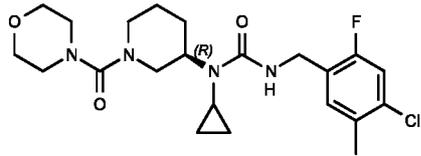
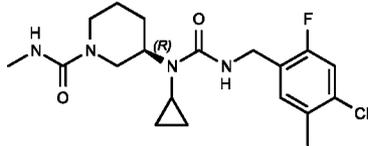
Синтез O3

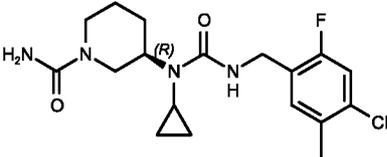
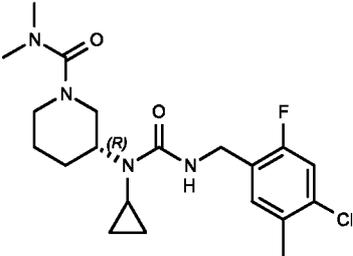
Соответствующий амин **O2** (2 экв.) и CDI (2 экв.) растворяли в ДМФ (0,1 М) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2–3 часов. Затем добавляли **O1** (1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 50°C до полного превращения (1–4 часа). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта **O3**.

Синтез (3R)-N-циклопропил-3-(3-циклопропил{[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]карбамоил}амино)пиперидин-1-карбоксиамида (пример 317)

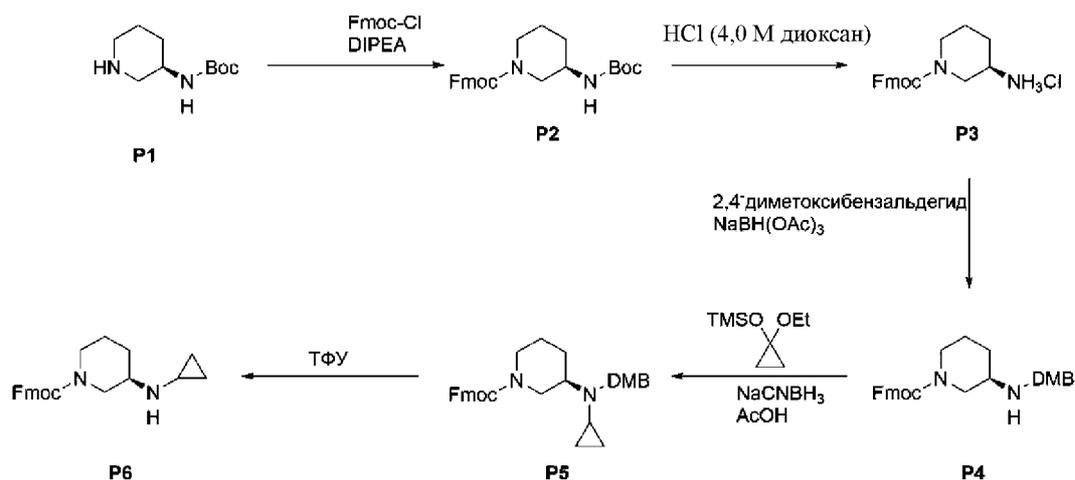


Циклопропиламин (8,3 мкл, 0,12 ммоль) и CDI (19,5 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ДМФ и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Затем добавляли **X1** (20 мг, 0,06 ммоль), реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением **X1** (10 мг, выход 39 %) в виде белого порошка. ЖХМС (ЭИР) m/z : 423,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,37 (т, J = 4,7 Гц, 2H), 3,96 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,61 (ддд, J = 11,8, 7,9, 4,1 Гц, 1H), 3,13–3,06 (м, 1H), 2,61 (тд, J = 13,0, 2,4 Гц, 1H), 2,55–2,47 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,07 (тд, J = 12,5, 3,8 Гц, 1H), 1,87 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 1,47 (дт, J = 13,3, 4,2 Гц, 1H), 0,96–0,89 (м, 2H), 0,73 (д, J = 3,6 Гц, 2H), 0,66–0,60 (м, 2H), 0,47–0,40 (м, 2H).

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
<u>318</u>	 <p>(3R)-3-(3-циклопропил{[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]карбамоил}амино)-N-(2-метоксиэтил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z 441 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,43–4,30 (м, 2H), 4,00–3,84 (м, 2H), 3,66–3,56 (м, 1H), 3,45–3,40 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,31–3,28 (м, 2H), 3,19–3,08 (м, 1H), 2,68–2,57 (м, 1H), 2,55–2,47 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,18–2,04 (м, 1H), 1,90 (т, J = 13,4 Гц, 1H), 1,80–1,69 (м, 1H), 1,56–1,40 (м, 1H), 1,00–0,85 (м, 2H), 0,80–0,67 (м, 2H).</p>
<u>319</u>	 <p>1-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-3-циклопропил-3-[(3R)-1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 453,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 6,84 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,44–4,29 (м, 2H), 3,82–3,73 (м, 1H), 3,67–3,56 (м, 6H), 3,27–3,16 (м, 4H), 3,07 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,77–2,62 (м, 1H), 2,53–2,42 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,17–2,01 (м, 1H), 1,96–1,85 (м, 1H), 1,82–1,73 (м, 1H), 1,63–1,47 (м, 1H), 0,99–0,87 (м, 2H), 0,80–0,63 (м, 2H).</p>
<u>320</u>	 <p>(3R)-3-(3-циклопропил{[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]карбамоил}амино)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z 397 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,43–4,31 (м, 2H), 3,99–3,91 (м, 1H), 3,90–3,80 (м, 1H), 3,66–3,55 (м, 1H), 3,17–3,06 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,68–2,60 (м, 1H), 2,55–2,47 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,18–2,04 (м, 1H), 1,88 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 1,79–1,70 (м,</p>

<u>Пример</u>	<u>Структура/наименование</u>	<u>Данные</u>
	ино)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид	1H), 1,58–1,42 (м, 1H), 1,58–1,42 (м, 1H), 0,97–0,89 (м, 2H), 0,79–0,67 (м, 2H), 0,79–0,70 (м, 2H).
<u>321</u>	 <p>(3R)-3-(3-циклопропил{[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]карбамоил}амино)пиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z 383 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 6,89–6,81 (м, 1H), 4,42–4,32 (м, 2H), 4,01–3,85 (м, 2H), 3,69–3,58 (м, 1H), 3,23–3,14 (м, 1H), 2,72–2,61 (м, 1H), 2,56–2,48 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,17–2,05 (м, 1H), 1,93–1,84 (м, 1H), 1,79–1,69 (м, 1H), 1,58–1,45 (м, 1H), 0,97–0,89 (м, 2H), 0,77–0,70 (м, 2H).</p>
<u>322</u>	 <p>(3R)-3-(3-циклопропил{[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]карбамоил}амино)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: m/z 411 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,78 (ддд, J = 15,5, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 3,61–3,53 (м, 2H), 3,08 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,82 (с, 6H), 2,67 (дт, J = 13,0, 6,6 Гц, 1H), 2,52–2,47 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,09 (тд, J = 12,5, 8,5 Гц, 1H), 1,89 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,79–1,73 (м, 1H), 1,63–1,53 (м, 1H), 0,96–0,90 (м, 2H), 0,76–0,70 (м, 2H).</p>

Общая методика Р:

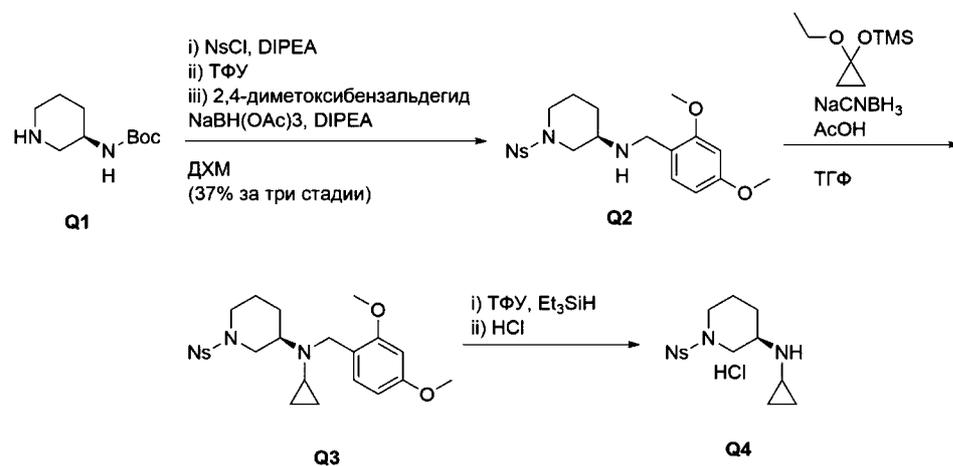


Защищенные промежуточные 3-аминопиперидины можно готовить общим путем, показанным выше, или по общей методике Q.

К раствору трет-бутил-N-[(3R)-3-пиперидил]карбамата **P1** (25 г, 124,83 ммоль) и DIPEA (19,36 г, 149,79 ммоль, 26,09 мл) в 500 мл ДХМ добавляли по каплям раствор Fmoc-Cl (44,28 г, 137,31 ммоль) в ДХМ (150 мл) на ледяной бане в течение двух часов. После этого реакционную смесь перемешивали еще в течение часа, затем нагревали до к. т., фильтровали и концентрировали с получением 9H-флуорен-9-илметил-(3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилата **P2** (81 г, 191,71 ммоль, выход 153,58 %) в виде неочищенного белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. К суспензии 9H-флуорен-9-илметил (3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пиперидин-1-карбоксилата **P2** (20 г, 47,34 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли диоксан/НСl (4,0 М). (4,0 М, 59,17 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение трех часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя и полученное твердое вещество промывали 2 раза Et₂O с получением 9H-флуорен-9-илметил(3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата **P3** (13,91 г, 38,76 ммоль, выход 81,89 %, HCl) в виде белого твердого вещества. К суспензии 9H-флуорен-9-илметил (3R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата **P3** (13,91 г, 38,76 ммоль, HCl) в ДХМ (250 мл) добавляли 2,4-диметоксибензальдегид (6,12 г, 36,82 ммоль), DIPEA (5,51 г, 42,64 ммоль, 7,43 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (8,22 г, 38,76 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, а затем промывали 1 М раствором NaOH, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии (ДХМ:MeOH от 100:0 до 95:5) с получением 9H-флуорен-9-илметил(3R)-3-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]пиперидин-1-карбоксилата **P4** (9,26 г, 19,59 ммоль, выход 50,55 %) в виде желтого масла. К раствору 9H-флуорен-9-илметил(3R)-3-[(2,4-

диметоксифенил)метиламино]пиперидин-1-карбоксилата (5,75 г, 12,17 ммоль) **P4** в ТГФ (50 мл) и этаноле (100 мл) добавляли (1-этоксициклопропокси)-триметилсилан (5,30 г, 30,43 ммоль, 6,12 мл), уксусную кислоту (10,96 г, 182,55 ммоль, 10,44 мл) и цианоборогидрид натрия (2,68 г, 42,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 С, затем концентрировали, а остаток растворяли в ДХМ. Органический слой промывали насыщ. водным карбонатом натрия, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии (ДХМ:МеОН от 10:0 до 9:1) с получением 9Н-флуорен-9-илметил (3R)-3-[циклопропил-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилата **P5** в виде белой пены. Раствор 9Н-флуорен-9-илметил (3R)-3-[циклопропил-[(2,4-диметоксифенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилата **P5** (2,0 г, 3,90 ммоль) в ТФУ (59,20 г, 519,19 ммоль, 40 мл) нагревали до 80 С и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ и промывали насыщ. водн. Na₂CO₃, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 9Н-флуорен-9-илметил-(3R)-3-(циклопропиламино)пиперидин-1-карбоксилата **P6** (1,35 г, 3,72 ммоль, выход 95,47 %) в виде коричневого масла, которое хранили при -20 С и использовали без дополнительной очистки.

Общая методика Q:



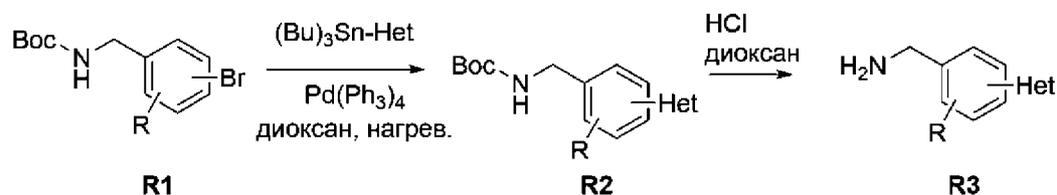
К раствору трет-бутил-N-[(3R)-3-пиперидил]карбамата (10 г, 49,93 ммоль) **Q1** и DIPEA (7,10 г, 54,92 ммоль, 9,57 мл) в ДХМ (500 мл) порциями добавляли 2-нитробензолсульфонил хлорид (11,62 г, 52,43 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 15 минут при температуре окружающей среды, а затем медленно добавляли ТФУ (56,93 г, 499,31 ммоль, 38,47 мл).

Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды еще в течении двух часов, а затем концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя. Затем неочищенный остаток ресуспендировали в 500 мл ДХМ и к этому раствору добавляли DIPEA (11,29 г, 87,38 ммоль, 15,22 мл), 2,4-диметоксибензальдегид (7,88 г, 47,43 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (26,46 г, 124,83 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали 1 М NaOH (500 мл), затем органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ДХМ:MeOH, от 100:0 до 96:4) с получением (3R)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-(2-нитрофенил)сульфонил-пиперидин-3-амин (7,94 г, 18,23 ммоль, выход 36,52 %) **Q2**. К раствору (3R)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-(2-нитрофенил)сульфонилпиперидин-3-амин (7,93 г, 18,21 ммоль) **Q2** в ТГФ (240 мл) и EtOH (120 мл) добавляли 1-этокси-1-триметилсилоксициклопропан (7,94 г, 45,52 ммоль, 9,15 мл), цианоборогидрид натрия (4,01 г, 63,73 ммоль) и уксусную кислоту (16,40 г, 273,14 ммоль, 15,62 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 С в течение ночи, после чего ее охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе. Затем остаток растворяли в этилацетате (250 мл) и промывали 1 М NaOH (250 мл), солевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе с получением (3R)-N-циклопропил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-(2-нитрофенил)сульфонилпиперидин-3-амин (8,58 г, 18,04 ммоль, выход 99,08 %) **Q3**, который использовали без дополнительной очистки. (3R)-N-циклопропил-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-(2-нитрофенил)сульфонилпиперидин-3-амин (8,58 г, 18,04 ммоль) растворяли в ТФУ (100 мл) **Q3** и Et₃SiH (10 мл) и нагревали до 80 С. Через четыре часа добавляли дополнительную порцию триэтилсилана (7,28 г, 62,61 ммоль, 10 мл) для подавления образования диметокситолилового катиона. Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе, а неочищенный остаток растворяли в 200 мл этилацетата. Органический слой промывали 3 М NaOH (~200 мл), солевым раствором (~200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении на роторном испарителе. Затем неочищенный остаток растворяли в 100 мл диэтилового эфира и медленно по каплям добавляли 2,0 М раствор хлороводорода в диэтиловый эфир (2,0 М, 9,02 мл). Продукт фильтровали от раствора с получением (3R)-N-циклопропил-1-(2-нитрофенил)сульфонилпиперидин-3-амин (5,5 г, 15,20 ммоль, выход

84,25 %, HCl) **Q4** в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.

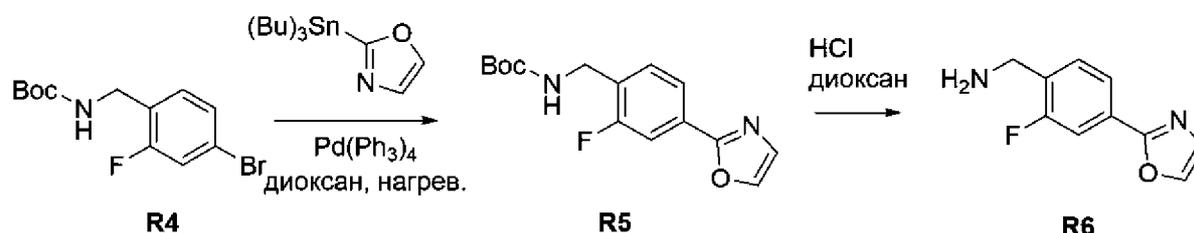
Общая методика R

Промежуточные бензиламины, присоединенные к гетероциклам по ароматическому кольцу, получали по общей методике.



Соответствующий арилбромид **R1** (1 экв.) растворяли в диоксане (0,3 М), затем добавляли соответствующий разжиженный реагент **R2** (1,1 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя гептан/этилацетат, с получением чистого продукта **R3**. **R3** (1 экв.) растворяли в 4 М диоксане HCl (20 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. до полного снятия защиты. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и реакционную смесь дважды экстрагировали ДХМ (x3) Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт **R4** использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

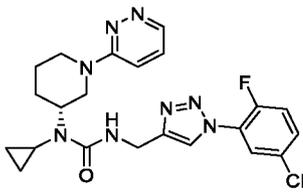
Синтез (2-фтор-4-(оксазол-2-ил)фенил)метанамина **R6** по общей методике R

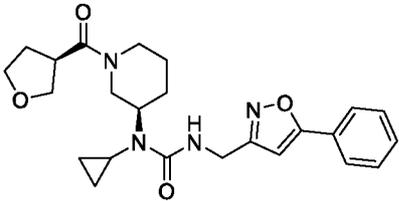
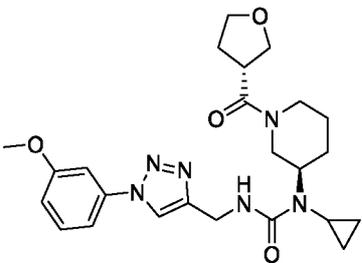


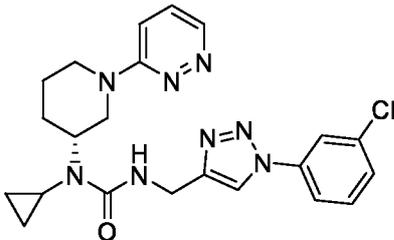
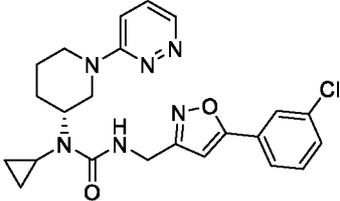
R4 (520 мг, 1,71 ммоль) растворяли в диоксане (5,12 мл), затем добавляли 2-(трибутилстаннил)оксазол (673 мг, 1,88 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (198 мг, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с помощью смеси гептана/этилацетата с получением чистого продукта **R5** (350 мг, выход 70 %) в виде белого

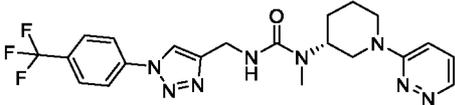
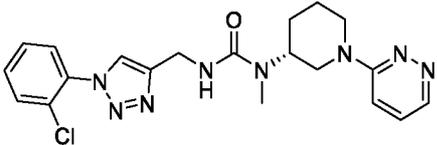
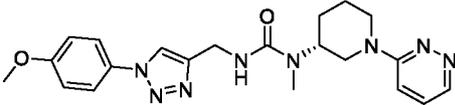
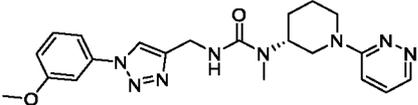
порошка. **R5** (350 мг, 1,20 ммоль) растворяли в 4 М диоксане HCl (6 мл, 24 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к. т. до полного снятия защиты. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и реакцию смесь дважды экстрагировали ДХМ (x3) Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (2-фтор-4-(оксазол-2-ил)фенил)метанамин **R6** использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

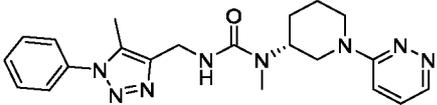
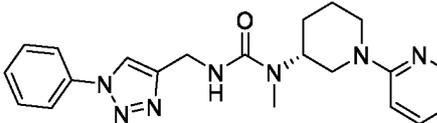
Примеры 323-333 получали из соответствующего арил- или гетероарилбензиламина и с помощью общих методик, описанных выше.

<u>Позиция</u>	<u>Общая методика</u>	<u>Структура, название</u>	<u>Данные</u>
<u>323</u>	A	 <p>3-{{[1-(5-хлор-2-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиридин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 471 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,94 (дд, J = 6,4, 2,6 Гц, 1H), 7,60–7,53 (м, 1H), 7,49–7,41 (м, 1H), 7,37 (дд, J = 9,4, 4,3 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 4,37 (дд, J = 28,3, 12,8 Гц, 2H), 3,85–3,73 (м, 1H), 3,34 (с, 1H), 2,87 (дт, J = 12,9, 6,6 Гц, 1H), 2,55 (дт, J = 10,1, 3,4 Гц, 1H), 2,25 (кв.д, J = 12,6, 4,0 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,69–1,54 (м, 1H), 0,95 (дд, J = 8,4, 5,6 Гц, 2H), 0,81 (д, J = 3,3 Гц, 2H).</p>

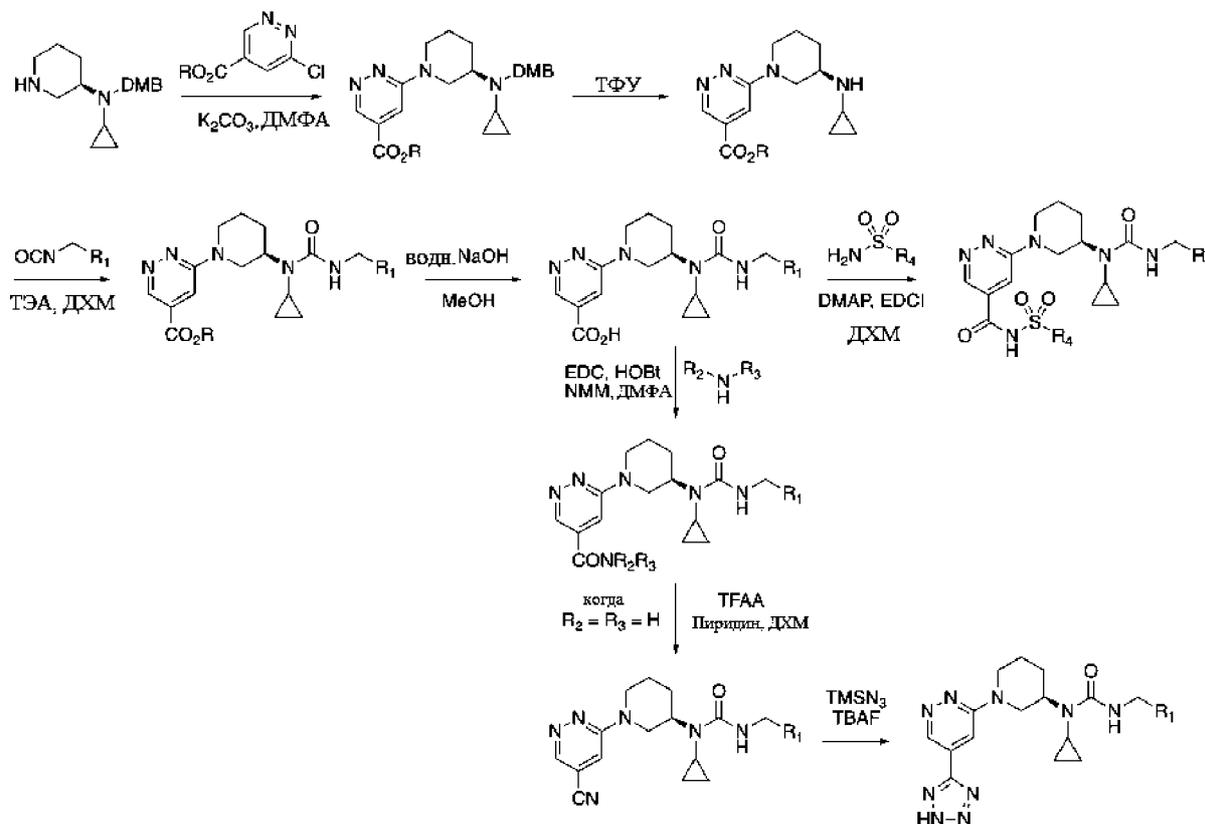
<u>Позиция</u>	<u>Общая методика</u>	<u>Структура, название</u>	<u>Данные</u>
<u>324</u>	В	 <p>1-циклопропил-1-[(3R)-1-[(3R)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]-3-[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 439,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 7,58–7,38 (м, 3H), 7,00 (дд, J = 16,7, 11,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,57–4,41 (м, 3H), 4,06–3,74 (м, 6H), 3,59–3,38 (м, 2H), 3,26 (с, 1H), 3,13 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 3,00 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 2,59–2,47 (м, 2H), 2,29–1,82 (м, 5H), 1,50 (ддд, J = 19,7, 16,9, 8,6 Гц, 1H), 0,95 (ддд, J = 22,2, 12,9, 7,6 Гц, 2H), 0,88–0,71 (м, 2H).</p>
<u>325</u>	В	 <p>1-циклопропил-1-[(3R)-1-[(3R)-оксолан-3-карбонил]пиперидин-3-ил]-3-[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 439,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 7,58–7,38 (м, 3H), 7,00 (дд, J = 16,7, 11,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 4,57–4,41 (м, 3H), 4,06–3,74 (м, 6H), 3,59–3,38 (м, 2H), 3,26 (с, 1H), 3,13 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 3,00 (т, J = 12,2 Гц, 1H), 2,59–2,47 (м, 2H), 2,29–1,82 (м, 5H), 1,50 (ддд, J = 19,7, 16,9, 8,6 Гц, 1H), 0,95 (ддд, J = 22,2, 12,9, 7,6 Гц, 2H), 0,88–0,71 (м, 2H).</p>

<u>Позиция</u>	<u>Общая методика</u>	<u>Структура, название</u>	<u>Данные</u>
<u>326</u>	A	 <p>3-{[1-(3-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метил}-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 453,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,42 (дд, J = 3,9, 2,7 Гц, 2H), 7,95 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,82 (ддд, J = 8,0, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J = 8,1, 1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 7,01 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,44–4,32 (м, 2H), 3,80 (ддд, J = 15,9, 7,9, 4,0 Гц, 1H), 3,33 (с, 1H), 2,88 (тд, J = 13,1, 2,8 Гц, 1H), 2,60–2,49 (м, 1H), 2,25 (кв.д, J = 12,6, 4,2 Гц, 1H), 1,99 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 1,86 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,62 (дтд, J = 13,0, 8,9, 4,1 Гц, 1H), 1,00–0,91 (м, 2H), 0,82 (т, J = 4,8 Гц, 2H).</p>
<u>327</u>	A	 <p>3-{[5-(3-хлорфенил)-1,2-оксазол-3-ил]метил}-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z 453,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (дд, J = 4,4, 1,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79–7,71 (м, 1H), 7,52–7,44 (м, 2H), 7,36 (дд, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 9,4, 1,2 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,45–4,33 (м, 2H), 3,81 (тт, J = 11,9, 3,9 Гц, 1H), 3,33 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 2,89 (тд, J = 13,0, 2,6 Гц, 1H), 2,60–2,53</p>

<u>Позиция</u>	<u>Общая методика</u>	<u>Структура, название</u>	<u>Данные</u>
			(м, 1H), 2,27 (кв.д, J = 12,4, 4,0 Гц, 1H), 1,99 (д, J = 13,2 Гц, 1H), 1,87 (д, J = 13,5 Гц, 1H), 1,63 (тдд, J = 13,0, 9,0, 4,1 Гц, 1H), 1,02–0,92 (м, 2H), 0,88–0,79 (м, 2H).
<u>328</u>	A	 <p>1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил)мочевина</p>	ЖХМС: m/z 461,35 (M+H).
<u>329</u>	A	 <p>3-{{1-[2-хлорфенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 427,42 (M+H).
<u>330</u>	A	 <p>3-{{1-[4-метоксифенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 423,32 (M+H).
<u>331</u>	A	 <p>3-{{1-[3-метоксифенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил}-1-метил-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z 423,41 (M+H).

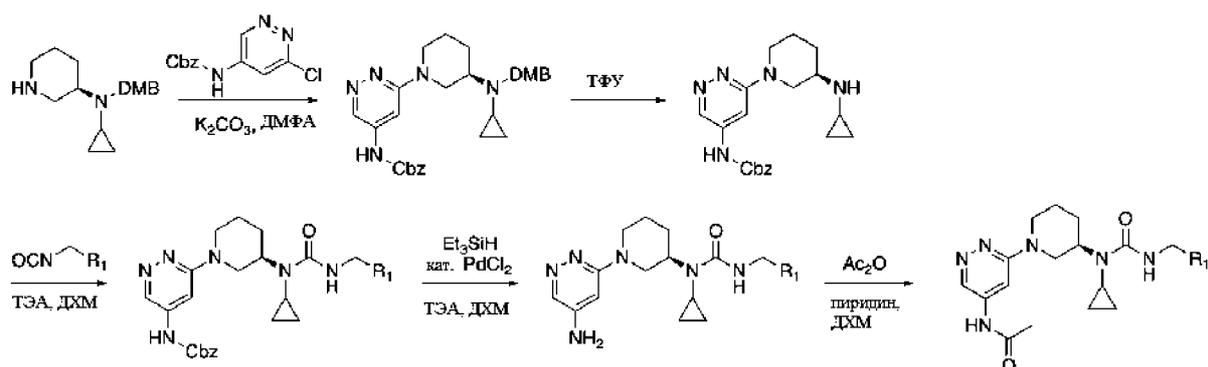
<u>Позиция</u>	<u>Общая методика</u>	<u>Структура, название</u>	<u>Данные</u>
<u>332</u>	A	 1-метил-3-[(5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	ЖХМС: m/z 407,3 (M+H).
<u>333</u>	A	 1-метил-3-[(1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1-[(3R)-1-(пиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	ЖХМС: m/z 393,3 (M+H).

Общую методику R', описанную ниже, использовали для получения соединений примеров 334-339 и 343 и подобных соединений.



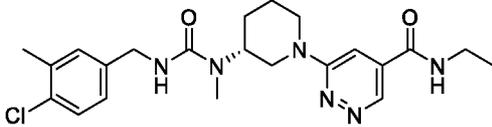
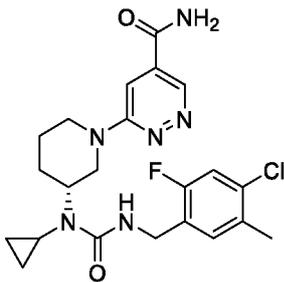
Общую методику S, описанную ниже, использовали для получения соединений

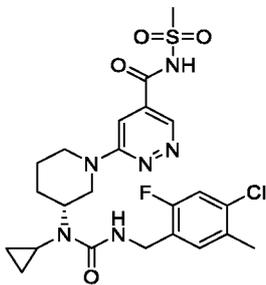
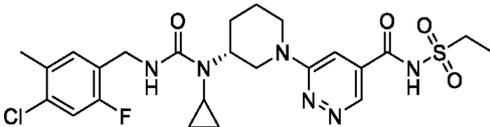
примеров 340, 341, 342 и 343 и подобных соединений.

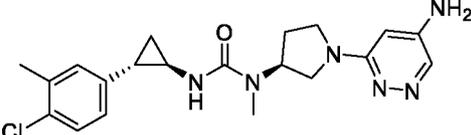
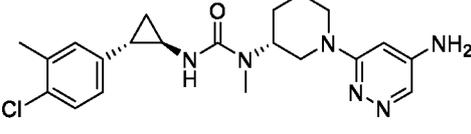


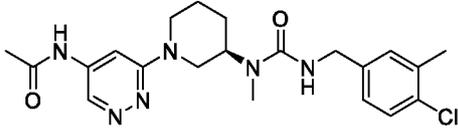
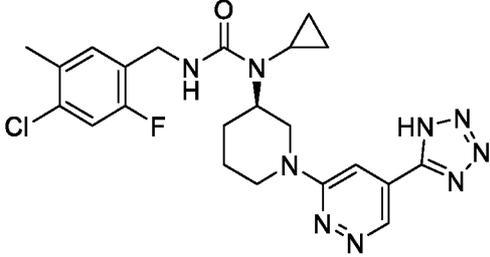
Примеры 334-343

Пример	Методика	Структура, название	Данные
<u>334</u>	R	<p>3-[(3R)-3-({[(4-хлор-3-метилфенил)метил]карбамоил} (мети- л)амино)пиперидин-1-ил]пиридазин-4-карбоновая кислота</p>	<p>ЖХМС: 418,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,71 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,33 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,18 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=19,1, 15,1 Гц, 2H), 3,22–3,14 (м, 1H), 3,04 (дд, J = 17,8, 7,4 Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,93–1,84 (м, 3H), 1,84–1,75 (м, 1H).</p>
<u>335</u>	R	<p>6-[(3R)-3-({[(4-хлор-3-метилфенил)метил]карбамоил} (мети-</p>	<p>ЖХМС: 431,4 (M+H).</p>

<u>Пример</u>	Методика	Структура, название	Данные
		л)амино)пиперидин-1-ил]-N-метилпиридазин-4-карбоксамид	
<u>336</u>	R	 <p>6-[(3R)-3-((4-хлор-3-метилфенил)метил)карбамоил} (метил)амино)пиперидин-1-ил]-N-этилпиридазин-4-карбоксамид</p>	ЖХМС: 445,43(M+H).
<u>337</u>	R	 <p>6-[(3R)-3-(1-циклопропил{[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]карбамоил}амино)пиперидин-1-ил]пиридазин-4-карбоксамид</p>	ЖХМС: 461(M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,77 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 6,91 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 4,42–4,36 (м, 3H), 3,78 (ддд, J = 15,7, 7,8, 3,9 Гц, 1H), 3,40–3,33 (м, 1H), 2,93 (тд, J = 13,1, 2,7 Гц, 1H), 2,59–2,52 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,30–2,21 (м, 1H), 1,97 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,89 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,70–1,59 (м, 1H), 0,99–0,92 (м, 2H), 0,82–0,75 (м, 2H).

<u>Пример</u>	Методика	Структура, название	Данные
<u>338</u>	R	 <p data-bbox="539 638 1037 952">6-[(3R)-3-(1-циклопропил{[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]карбамоил}амино)пиперидин-1-ил]-N-метансульфонилпиридазин-4-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1066 212 1364 246">ЖХМС: 539 (M+H).</p> <p data-bbox="1066 268 1348 302">1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,82 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,44–4,34 (м, 4H), 3,82–3,74 (м, 1H), 3,49 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,03 (дд, J = 13,1, 10,7 Гц, 1H), 2,58 (дт, J = 10,3, 3,5 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (дд, J = 12,4, 8,5 Гц, 1H), 2,01–1,90 (м, 2H), 1,67 (к, J = 12,8 Гц, 1H), 0,99–0,93 (м, 2H), 0,81–0,76 (м, 2H).</p>
<u>339</u>	R	 <p data-bbox="539 1467 1037 1780">6-[(3R)-3-(3-циклопропил{[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]карбамоил}амино)пиперидин-1-ил]-N-(этансульфонил)пиридазин-4-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1066 1093 1364 1126">ЖХМС: 553 (M+H).</p> <p data-bbox="1066 1149 1348 1182">1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,82 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 4,45–4,35 (м, 4H), 3,77 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 3,51–3,38 (м, 3H), 3,01 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,61–2,55 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,27 (дд, J = 12,0, 8,1 Гц, 1H), 2,01–1,90 (м, 2H), 1,68 (т, J = 13,0 Гц, 1H), 1,34 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 0,97 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 0,79 (с, 2H).</p>

<u>Пример</u>	Методика	Структура, название	Данные
<u>340</u>	S	 <p>1-[(3S)-1-(5-аминопиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил]-3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: 401 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,95 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 15,6, 7,7 Гц, 1H), 3,66–3,56 (м, 2H), 3,43–3,33 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,75–2,70 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,17 (дд, J = 10,7, 6,5 Гц, 2H), 1,97 (тд, J = 6,4, 3,1 Гц, 1H), 1,22–1,12 (м, 2H).</p>
<u>341</u>	S	 <p>1-[(3R)-1-(5-аминопиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]-3-[(1R,2S)-2-(4-хлор-3-метилфенил)циклопропил]-1-метилмочевина</p>	<p>ЖХМС: 415 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,99 (т, J = 2,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,95 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,12 (дд, J = 27,2, 12,0 Гц, 3H), 2,94 (т, J = 11,7 Гц, 1H), 2,82 (д, J = 17,5 Гц, 4H), 2,77–2,70 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,98 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 1,83 (д, J = 8,8 Гц, 3H), 1,66 (с, 1H), 1,26–1,20 (м, 1H), 1,14 (дд, J = 13,5, 6,0 Гц, 1H).</p>

<u>Пример</u>	Методика	Структура, название	Данные
<u>342</u>	S	 <p>N-{6-[(3R)-3-((4-хлор-3-метилфенил)метил)карбамоил}-(метил)амино)пиперидин-1-ил]пиридазин-4-ил}ацетамид</p>	<p>ЖХМС: 431 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,29–7,20 (м, 2H), 7,10 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,25 (т, J = 12,4 Гц, 2H), 4,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 3,08–3,00 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,88 (дд, J = 9,8, 4,4 Гц, 3H), 1,68 (с, 1H).</p>
<u>343</u>	R	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-[5-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пиридазин-3-ил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: 486 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,05 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,34 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,40 (т, J = 12,8 Гц, 2H), 4,29 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,68 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 2,89 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,53 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,19–2,10 (м, 1H), 1,83 (д, J = 12,3 Гц, 2H), 1,55 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 0,91 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 0,78–0,69 (м, 2H).</p>

Общую методику R использовали для получения конечных кислот, амидов или сульфаниламидов на последней стадии с предшествующими общими методиками в

следующих примерах:

Примеры 160 готовили по общей методике С, за которой следует общая методика R.

Примеры 166, 192, 193, 201, 206, 212 готовили по общей методике В, за которой следует общая методика R.

Примеры 335 готовили по общей методике С, за которой следует общая методика R.

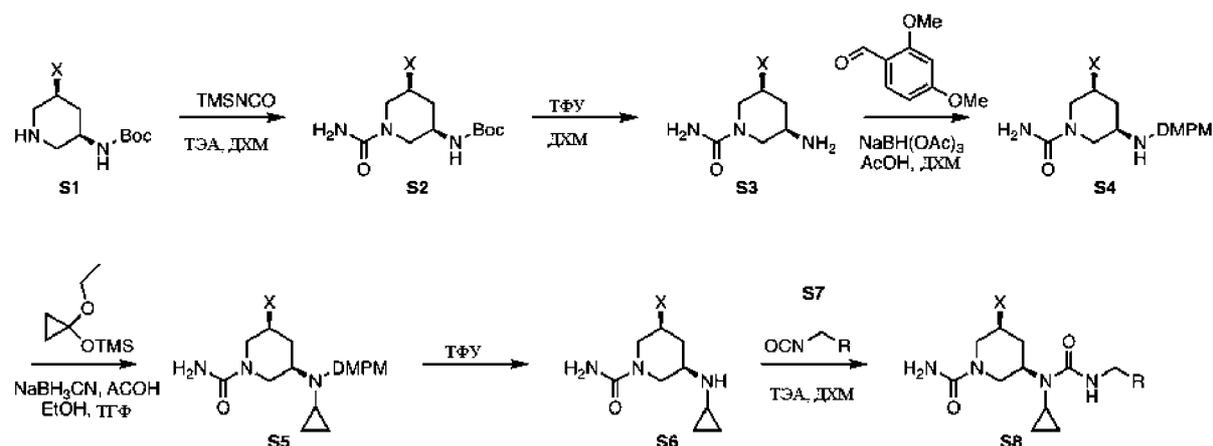
Примеры 200 готовили по общей методике D, за которой следует общая методика R.

Общую методику S использовали для получения конечных аминов или амидов на последней стадии с предшествующими общими методиками в следующем примере:

Примеры 180 готовили по общей методике С, а затем по общей методике S.

Типичные соединения, выбранные из вышеперечисленных, тестировали в анализе транспорта изолейцина, описанном в примере 1. Результаты приведены в таблице на фиг. 1.

Общая методика S'



Стадия 1: Синтез S2

К смеси соединения **S1** (1 экв.) и ТЭА (4 экв.) в безводном ТГФ (0,05 М) по каплям добавляли TMSNCO (1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N₂, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в H₂O и дважды промывали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с ДХМ: MeOH) с получением соединения **S2**.

Стадия 2: Синтез S3

S2 (1 экв.) растворяли в растворе ДХМ/ТФУ 5:1 (0,1 М) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **S3**, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 3: Синтез S4

К раствору **S3** (1 экв.) в безводном ДХМ (0,03 М) добавляли 2,4-диметоксибенальдегид (1,2 экв.) и уксусную кислоту (2 экв.), а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к вышеуказанной смеси добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2 экв.) и полученную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Затем смесь выливали в 5 % Na_2CO_3 и дважды экстрагировали ДХМ (x4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с ДХМ/MeOH) с получением соединения **S4**.

Стадия 4: Синтез S5

К смеси **S4** (1 экв.) и уксусной кислоты (10 экв.) в ТГФ/EtOH 1:2 (0,03 М) добавляли (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (1,1 экв.), затем добавляли NaBH_3CN (3 экв.), а полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Затем смесь выливали в 5 % Na_2CO_3 и дважды экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с ДХМ/MeOH) с получением соединения **S5**.

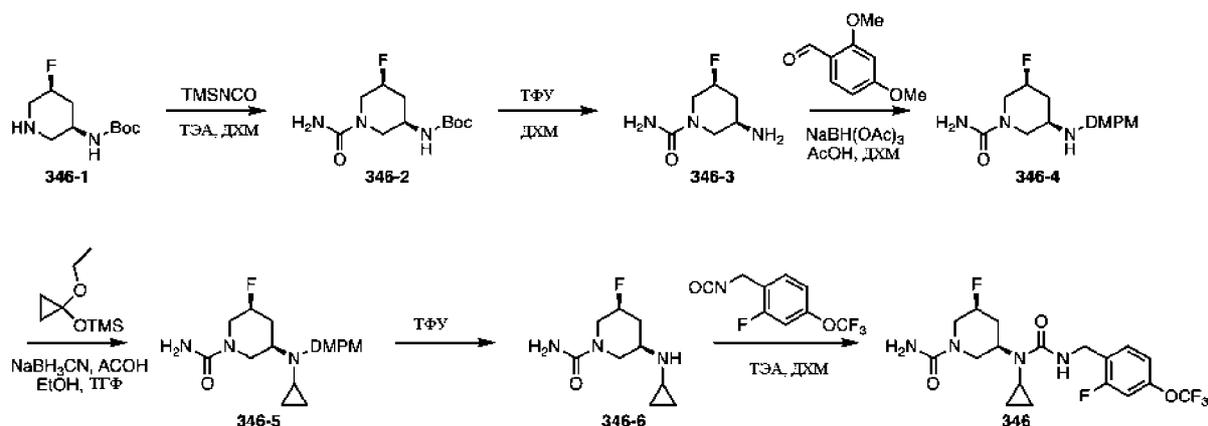
Стадия 5: Синтез S6

S5 (1 экв.) добавляли в ТФУ (0,1 М) и полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с ДХМ/MeOH) с получением соединения **S6**.

Стадия 6. Синтез S8

К раствору **S6** (1 экв.) в безводном ДХМ (0,03 М) добавляли DIEA (3 экв.) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут перед добавлением в смесь соответствующего изоцианата **S7** (1 экв.) в безводном ДХМ (0,08 М) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали от 0°C до комнатной температуры в течение 30 минут. Затем смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (x3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением чистого соединения **S8**.

Синтез примера 346



Стадия 1: Синтез 346-2

К смеси **346-1** (150 мг, 0,688 ммоль) и ТЭА (278 мг, 2,752 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) по каплям добавляли TMSNCO (119 мг, 1,032 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь выливали в H₂O (50 мл) и дважды промывали EtOAc (40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с ДХМ:MeOH=от 100:0 до 20:1) с получением соединения **346-2** (150 мг, выход 83,3 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z: 162 (M-100+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 346-3

К раствору **346-2** (180 мг, 0,575 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **346-**

3 (158 мг, выход 99,0 %) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z : 162,2 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 346-4

К раствору **346-3** (158 мг, 0,575 ммоль) в безводном ДХМ (15 мл) добавляли 2,4-диметоксибензальдегид (115 мг, 0,693 ммоль) и уксусную кислоту (69 мг, 1,155 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего к вышеуказанной смеси добавляли NaBH(OAc)₃ (244 мг, 1,155 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. Затем смесь выливали в 5 % раствор Na₂CO₃ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с ДХМ/MeOH=от 100:0 до 12:1) с получением соединения **346-4** (176 мг, выход 97,8 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭИР) m/z : 312 (M+H)⁺.

Стадия 4: Синтез 346-5

К смеси **346-4** (176 мг, 0,566 ммоль) и уксусной кислоты (348 мг, 5,788 ммоль) в ТГФ (5 мл) и EtOH (10 мл) добавляли (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (111 мг, 0,637 ммоль) с последующим добавлением NaBH₃CN (109 мг, 1,736 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Затем смесь выливали в 5 % раствор Na₂CO₃ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя с ДХМ/MeOH=от 100:0 до 20:1) с получением соединения **346-5** (193 мг, выход 97,5 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭИР) m/z : 352 (M+H)⁺.

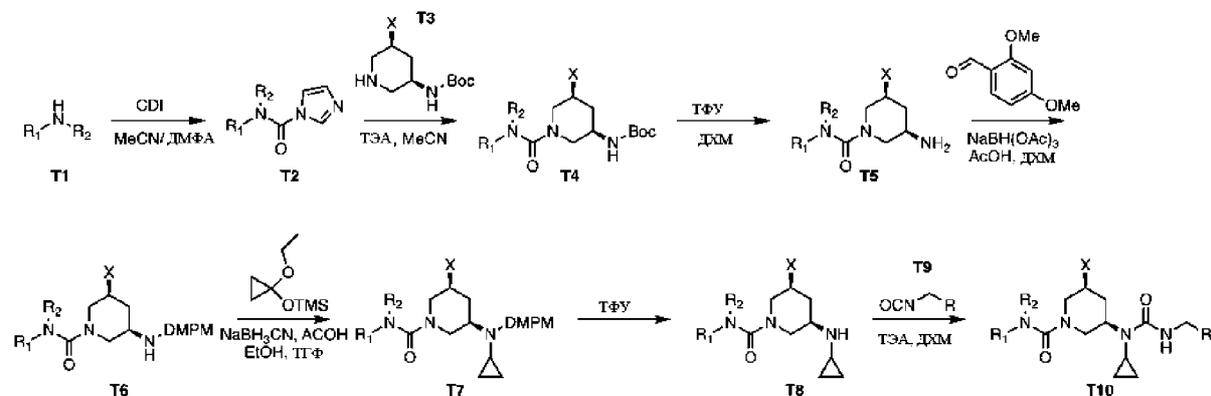
Стадия 5: Синтез 346-6

346-5 (193 мг, 0,55 ммоль) добавляли к ТФУ (5 мл) и полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с ДХМ/MeOH=от 100:0 до 15:1) с получением соединения **346-6** (78 мг, выход 70,9 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭИР) m/z : 202 (M+H)⁺.

Стадия 6: Синтез 346

К раствору **346-6** (78 мг, 0,388 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (150 мг, 1,164 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут перед добавлением в смесь 2-фтор-1-(изоцианатометил)-4-(трифторметокси)бензола (92 мг, 0,388 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали от 0°C до комнатной температуры в течение 30 минут. Затем смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением чистого **346** (27 мг, выход 16,0 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) *m/z*: 437,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ 7,43 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,00 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,59–4,37 (м, 3H), 4,30 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,69 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 3,18 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 2,72–2,63 (м, 1H), 2,59–2,53 (м, 1H), 2,37–2,24 (м, 2H), 1,01–0,92 (м, 2H), 0,83–0,73 (м, 2H).

Общая методика T



Стадия 1: Синтез T2

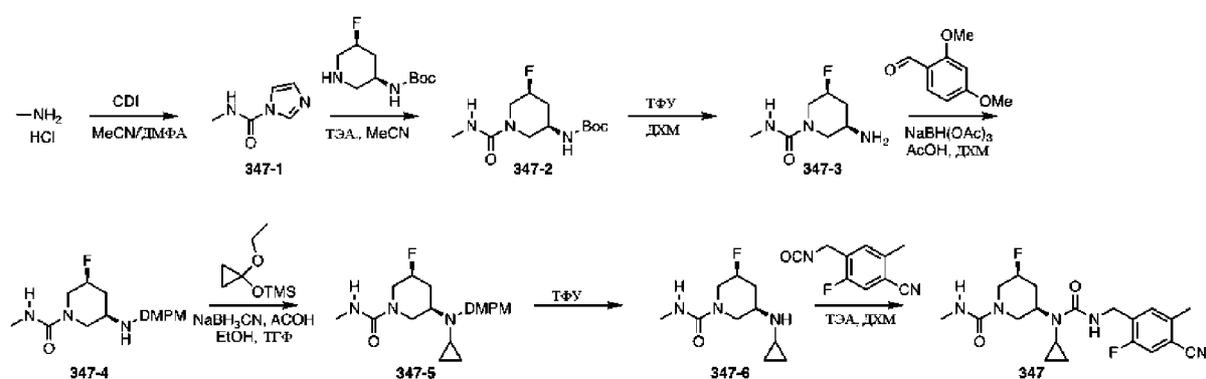
К смеси соответствующего амина **T1** (1 экв.) в смеси MeCN/DMF 5:1 (0,4 М) добавляли CDI (1 экв.) при комнатной температуре, а полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного **T2**, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез T4

К смеси **T2** (0,5 экв.) и соответствующего **T3** (1 экв.) в MeCN (0,15 M) добавляли ТЭА (4 экв.) и полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с ДХМ:MeOH) с получением **T4**.

Стадия 3–7 аналогичны стадиям 2–6 в общей методике S'.

Синтез примера 347



Стадия 1: Синтез 347-1

К смеси гидрохлорида N-метиламина (310 мг, 4,591 ммоль) в смеси MeCN (10 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли CDI (744 мг, 4,588 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **347-1** (550 мг, выход 95,74 %) в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z: 126 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 347-2

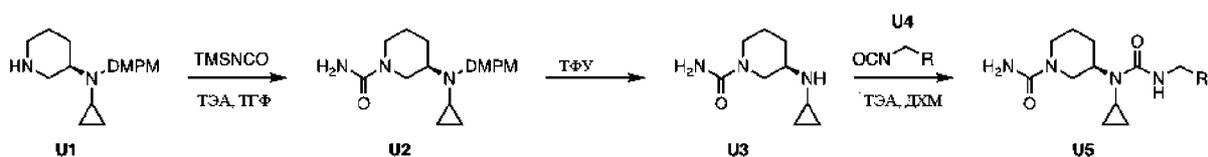
К смеси **347-1** (550 мг, 4,395 ммоль) и *трет*-бутил((3*R*,5*S*)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (480 мг, 2,199 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляли ТЭА (888 мг, 8,796 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в EtOAc (40 мл) и промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с ДХМ: МеОН = от 100:0 до 20:1) с получением **347-2** (302 мг, выход 49,55 %) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭИР) m/z : 176 (M-100+H)⁺.

Стадия 3–7 аналогичны стадиям 2–6 в общей методике S'

Соединение **347** получали в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z : 406,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, МеОД) δ 7,43 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,56–4,41 (м, 3H), 4,27 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,66 (т, J = 11,0 Гц, 1H), 3,17–3,08 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,68–2,62 (м, 1H), 2,57 (дт, J = 10,1, 3,4 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 0,98–0,94 (м, 2H), 0,81–0,76 (м, 2H).

Общая методика U



U1 синтезировали в соответствии с процедурами P или Q путем снятия защиты с промежуточных продуктов P5 и Q3, соответственно.

Стадия 1: Синтез U2

К смеси соединения **U1** (11,5 г, 39,59 ммоль) и ТЭА (27,5 мл, 197,95 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) по каплям добавляли изоцианатотриметилсилан (11,98 г, 83,15 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали водой и соевым раствором. Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с ДХМ:МеОН=от 100:0 до 95:5) с получением **U2** (10,0 г, выход 75,7 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z : 334 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез U3

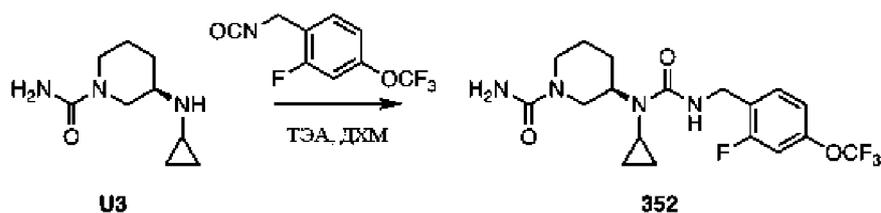
Соединение **U2** (10 г, 29,99 ммоль) порциями добавляли в ТФУ (100 мл) при 0°C в атмосфере N₂, а затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Затем

реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **U3** (5,48 г, выход 99,8 %) в виде пурпурного масла, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z : 184 ($M+H$)⁺.

Стадия 3. Синтез U5

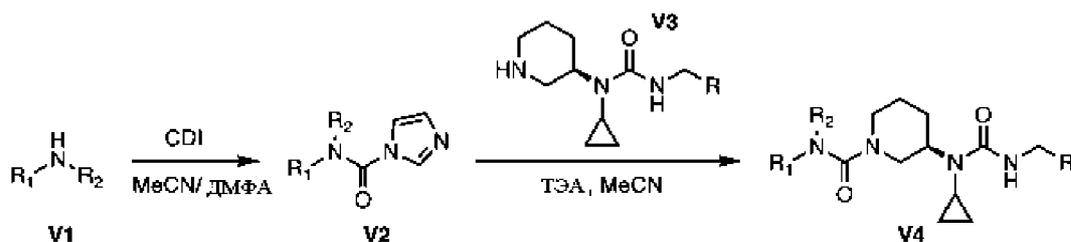
К раствору **U3** (1 экв.) в безводном ДХМ (0,2 М) по каплям добавляли смесь соответствующих изоцианатов **U4** (1 экв.) и ТЭА (10 экв.) в ДХМ (0,15 М) при 0°C в атмосфере N₂. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с ДХМ: MeOH) с получением **U5**.

Синтез примера 352



К раствору **U3** (22,4 мг, 0,095 ммоль) в безводном ДХМ (0,4 мл) добавляли смесь 2-фтор-1-(изоцианатометил)-4-(трифторметокси)бензола (17,4 мг, 0,095 ммоль) и ТЭА (0,13 мл, 0,95 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) добавляли по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли EtOAc (5 мл) и промывали водой и соевым раствором. Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с ДХМ: MeOH=от 100:0 до 95:5) с получением **352** (15 мг, выход 37,7 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z : 419,2 ($M+H$)⁺, 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (т, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J = 7,9$ Гц, 2H), 6,93 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,02–3,86 (м, 2H), 3,69–3,59 (м, 1H), 3,18 (т, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,67 (т, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,59–2,49 (м, 1H), 2,18–2,05 (м, 1H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,80–1,71 (м, 1H), 1,59–1,45 (м, 1H), 1,00–0,89 (м, 2H), 0,82–0,71 (м, 2H).

Общая методика V:



V3 синтезировали с помощью процедуры M или N

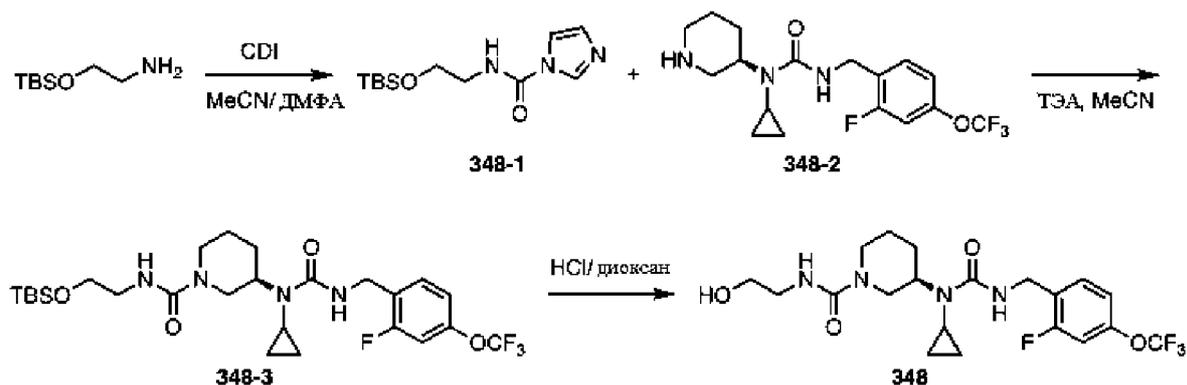
Стадия 1: Синтез V2

К раствору соответствующего соединения V1 (1 экв.) в ТГФ (0,3 М) добавляли ТЭА (3 экв.) и CDI (1,2 экв.), а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток растворяли в этилацетате, промывали водой и соевым раствором. Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с PE: EtOAc) с получением соединения V2.

Стадия 2: Синтез V4

Соединение V2 (1,5 экв.) добавляли к смеси соединения V3 (1 экв.) и ТЭА (3 экв.) в ДХМ (0,05 М), а полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха, а остаток растворяли в EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя с PE:EtOAc) с получением соединения V4.

Синтез примера 348



Стадия 1: Синтез 348-1

К раствору 2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этан-1-амина (50 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли ТЕА (86,5 мг, 0,86 ммоль) и CDI (55 мг, 0,34 ммоль), а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха, а остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя с РЕ:EtOAc = от 100:0 до 4:1) с получением соединения **348-1** (61 мг, выход 80,26 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z: 270 (M+H)⁺.

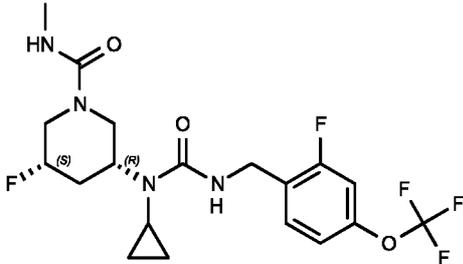
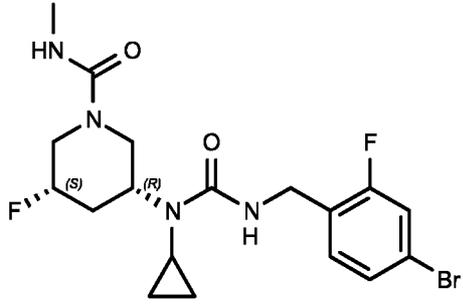
Стадия 2: Синтез 348-3

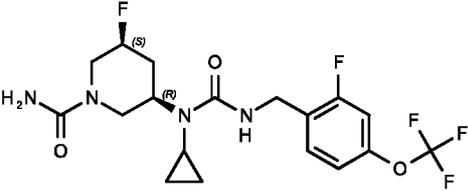
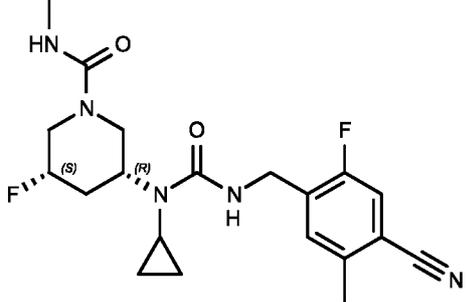
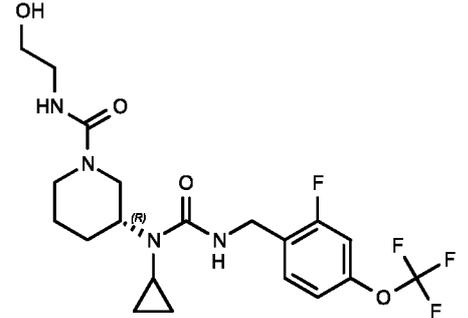
Соединение **348-1** (16 мг, 0,06 ммоль) добавляли к смеси соединения **348-2** (15 мг, 0,04) и ТЭА (12 мг, 0,12) в ДХМ (0,7 мл), а полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха, а остаток растворяли в EtOAc (6 мл) и промывали водой и солевым раствором. Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с РЕ:EtOAc = от 100:0 до 1:1) с получением соединения **348-3** (19,5 мг, выход 82,29 %) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) m/z: 577 (M+H)⁺.

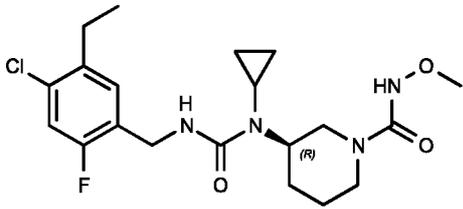
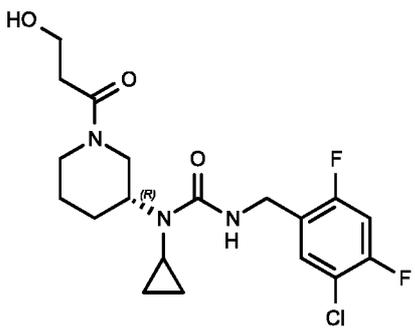
Стадия 6: Синтез 348

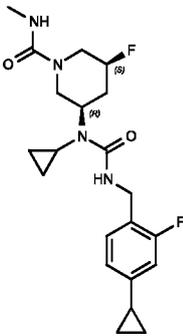
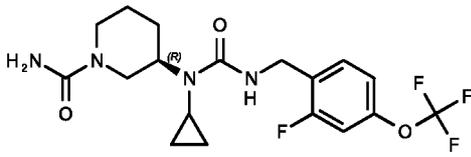
Соединение **348-3** (19,5 мг, 0,034 ммоль) порциями добавляли при 0°С к смеси HCl/диоксана (0,5 мл, 4 М) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток разбавляли ДХМ/MeOH (15:1, 1 мл). Медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, доводили pH до 8~9, затем органический слой отделяли, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюируя с ДХМ: MeOH= от 100:0 до 20:1) с получением **348** (15 мг, выход 96,2 %) в виде желтого масла. ЖХМС (ЭИР) m/z: 463,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 4,51–4,34 (м, 2H), 3,94 (дд, J = 30,8, 9,7 Гц, 2H), 3,62 (д, J = 25,8 Гц, 3H), 3,28 (с, 2H), 3,14 (с, 1H), 2,70–2,66 (м, 1H), 2,55–2,51 (м, 1H), 2,11 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 1,94–1,90 (м, 1H), 1,77–1,73 (м, 1H), 1,53 (с, 1H), 0,97–0,93 (м, 2H), 0,76 (ушир. с, 2H).

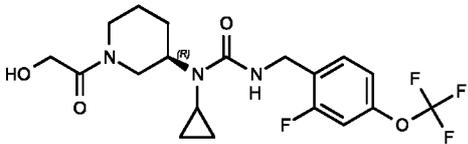
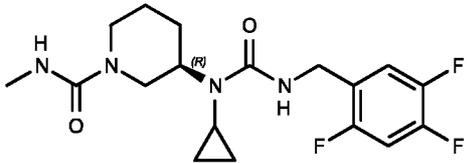
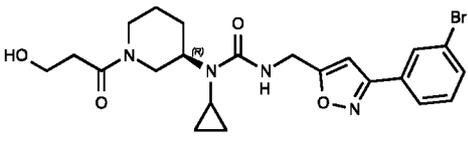
Примеры 344-370

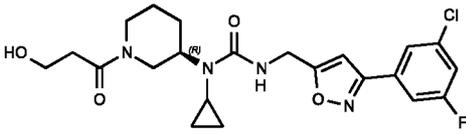
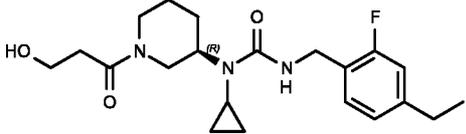
<u>Пример</u>	Методика	Структура, название	Данные
<u>344</u>	Т (X=F)	 <p>(3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(1-циклопропил-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)уреидо)-5-фтор-<i>N</i>-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 451,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD)</p> <p>δ 7,43 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,00 (с, 1H), 4,52–4,37 (м, 3H), 4,28 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,67 (т, J = 11,7 Гц, 1H), 3,13 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,65 (с, 1H), 2,56 (дд, J = 6,7, 3,2 Гц, 1H), 2,28 (дд, J = 22,6, 11,2 Гц, 2H), 0,96 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 0,77 (с, 2H).</p>
<u>345</u>	Т (X=F)	 <p>(3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(4-бром-2-фторбензил)-1-циклопропилуреидо)-5-фтор-<i>N</i>-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 445,1 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD)</p> <p>δ 7,31 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 4,45 (д, J = 50,0 Гц, 3H), 4,28 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,80 (д, J = 13,0 Гц, 1H), 3,66 (с, 1H), 3,13 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,64 (дд, J = 16,6, 6,5 Гц, 1H), 2,57–2,52 (м, 1H), 2,27 (дд, J = 22,7, 11,3 Гц, 2H), 0,98–0,92 (м, 2H), 0,76 (с, 2H).</p>

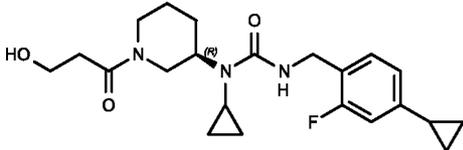
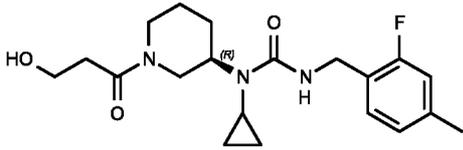
<p>346</p>	<p>S' (X=F)</p>	 <p>(3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(1-циклопропил-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)уреидо)-5-фторпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 437,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,00 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 4,59–4,37 (м, 3H), 4,30 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,69 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 3,18 (т, J = 12,1 Гц, 1H), 2,72–2,63 (м, 1H), 2,59–2,53 (м, 1H), 2,37–2,24 (м, 2H), 1,01–0,92 (м, 2H), 0,83–0,73 (м, 2H).</p>
<p>347</p>	<p>T (X=F)</p>	 <p>(3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(4-циано-2-фтор-5-метилбензил)-1-циклопропилуреидо)-5-фтор-<i>N</i>-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 406,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,04 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 4,56–4,41 (м, 3H), 4,27 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,66 (т, J = 11,0 Гц, 1H), 3,17–3,08 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,68–2,62 (м, 1H), 2,57 (дт, J = 10,1, 3,4 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 0,98–0,94 (м, 2H), 0,81–0,76 (м, 2H).</p>
<p>348</p>	<p>V</p>		<p>ЖХМС: 463,3 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 9,3 Гц, 2H), 4,51–4,34 (м, 2H), 3,94 (дд, J = 30,8, 9,7 Гц, 2H), 3,62 (д, J = 25,8 Гц, 3H), 3,28 (с, 2H),</p>

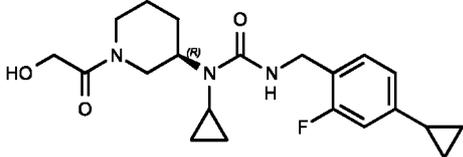
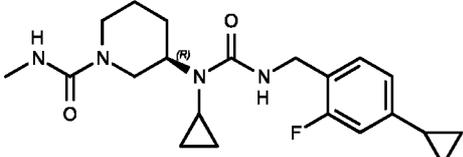
		<p>(<i>R</i>)-3-(1-циклопропил-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)уреидо)-<i>N</i>-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>3,14 (с, 1H), 2,70–2,66 (м, 1H), 2,55–2,51 (м, 1H), 2,11 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H), 1,94–1,90 (м, 1H), 1,77–1,73 (м, 1H), 1,53 (с, 1H), 0,97–0,93 (м, 2H), 0,76 (brс, 2H).</p>
<u>349</u>	O	 <p>(<i>R</i>)-3-(3-(4-хлор-5-этил-2-фторбензил)-1-циклопропилуреидо)-<i>N</i>-метоксипиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 427,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,25 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,85 (дд, $J = 32,8, 12,9$ Гц, 2H), 3,65–3,57 (м, 4H), 3,17 (т, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,72(к, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,65(дд, $J=14,4, 12,1$ Гц, 1H), 2,56–2,50(м, 1H), 2,11(тт, $J=12,5, 6,4$ Гц, 1H), 1,82(дд, $J=47,9, 13,0$ Гц, 2H), 1,50(к, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,21(т, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,98–0,91 (м, 2H), 0,74 (д, $J = 3,4$ Гц, 2H).</p>
<u>350</u>	N	 <p>(<i>R</i>)-3-(5-хлор-2,4-дифторбензил)-1-циклопропил-1-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: 416,4 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,53–7,37 (м, 2H), 6,99–6,81 (м, 1H), 4,39–4,20 (м, 3H), 3,86–3,68 (м, 1H), 3,59 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,21 – 3,15 (м, 1H), 2,81 (т, $J = 11,9$ Гц, 1H), 2,46–2,40 (м, 2,5H), 2,38–2,27 (м, 0,5H), 2,04 – 1,97 м, 1H), 1,86–1,61 (м, 2H), 1,42 – 1,21 (м, 1H),</p>

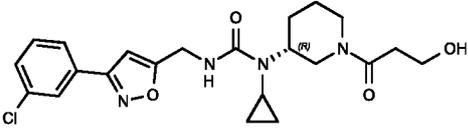
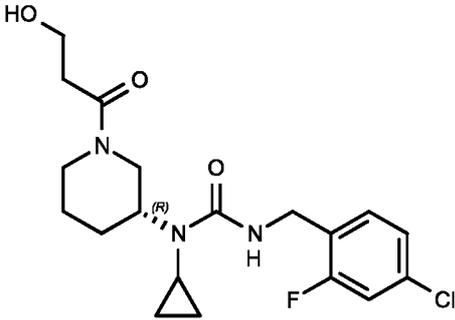
			0,89 – 0,84 (м, 2H), 0,73–0,53 (м, 2H).
<u>351</u>	T (X=F)	 <p>(3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(1-циклопропил-3-(4-фторбензил)уреидо)-5-фтор-<i>N</i>-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 407,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD)</p> <p>δ 7,18 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 6,80 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 4,55–4,39 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,79 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,67(т, J=11,6 Гц, 1H), 3,13(т, J=12,0 Гц, 1H), 2,69(с, 3H), 2,64(дд, J=16,6, 6,4 Гц, 1H), 2,56–2,49(м, 1H), 2,29(дт, J=22,9, 8,5 Гц, 2H), 1,94–1,85(м, 1H), 0,99–0,90 (м, 4H), 0,68 (ддд, J = 17,9, 9,7, 4,1 Гц, 4H).</p>
<u>352</u>	S' (X=H)	 <p>(<i>R</i>)-3-(1-циклопропил-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)уреидо)пиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 419,2 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD)</p> <p>δ 7,43 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 6,93 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,02–3,86 (м, 2H), 3,69–3,59 (м, 1H), 3,18 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,67 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,59–2,49 (м, 1H), 2,18–2,05 (м, 1H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,80–1,71 (м, 1H), 1,59–1,45 (м, 1H), 1,00–0,89 (м, 2H), 0,82–0,71 (м, 2H).</p>

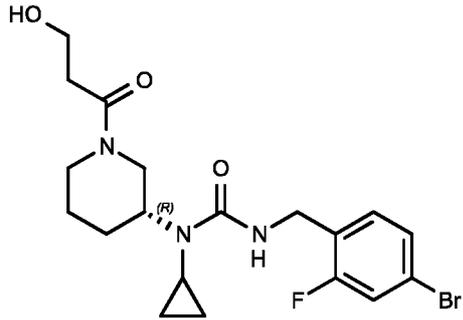
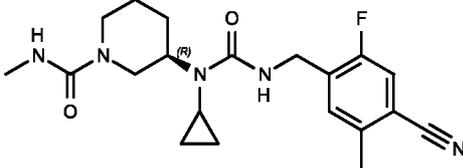
<p><u>353</u></p>	<p>N</p>	 <p>(<i>R</i>)-1-циклопропил-3-(2-фтор-4-(трифторметокси)бензил)-1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: 434,4 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,41 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 10,7$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,44 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J = 5,8$ Гц, 3H), 4,03 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,63–3,41 (м, 2H), 2,94–2,74 (м, 1H), 2,43 (с, 2H), 2,01 (д, $J = 9,9$ Гц, 1H), 1,83–1,63 (м, 2H), 1,32 (с, 1H), 0,87 (д, $J =$ 6,6 Гц, 2H), 0,65 (д, $J = 10,7$ Гц, 2H).</p>
<p><u>354</u></p>	<p>O</p>	 <p>(<i>R</i>)-3-(1-циклопропил-3-(2,4,5-трифторбензил)уреидо)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 385,4 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,52–7,41 (м, 1H), 7,35–7,24 (м, 1H), 6,88 (т, 1H), 6,32 (м, 1H), 4,26 (д, 2H), 3,89–3,78 (м, 2H), 3,50– 3,40 (м, 1H), 2,95 (т, 1H), 2,54 (д, 3H), 2,48–2,42 (м, 2H), 1,93 (ддд, 1H), 1,76 – 1,58 (м, 2H), 1,37–1,25 (м, 1H), 0,90–0,83 (м, 2H), 0,66– 0,60 (м, 2H).</p>
<p><u>355</u></p>	<p>N</p>	 <p>(<i>R</i>)-3-((3-(3-бромфенил)изоксазол-5-ил)метил)-1-циклопропил-1-(1-</p>	<p>ЖХМС: 491,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (дд, $J =$ 1,8, 1,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, $J =$ 7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,68 (дд, $J =$ 8,1, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, $J =$ 7,9, 7,9 Гц, 1H), 7,05 – 6,98 (м, 1H), 6,87 (д, $J = 4,6$ Гц,</p>

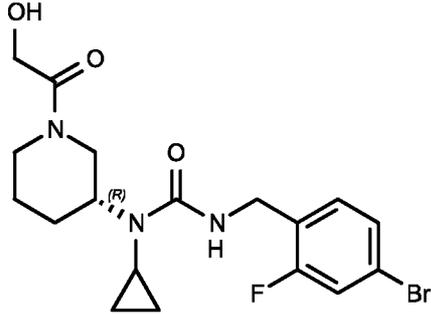
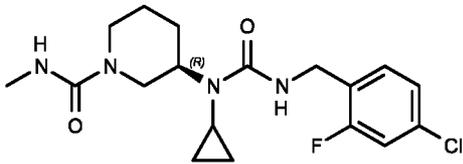
		(3- гидроксипропаноил)пиперидин-3- ил)мочевина	1H), 4,42 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,39–4,28 (м, 1H), 3,87–3,70 (м, 1H), 3,61 – 3,5 (м, 2H), 3,25–3,14 (м, 2H), 2,82 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,46 – 2,42 (м, 2,5H), 2,40–2,29 (м, 0,5H), 2,05 – 1,99 (м, 1H), 1,88–1,62 (м, 2H), 1,40 – 1,26 (м, 1H), 0,90 – 0,85 (м, 2H), 0,77–0,61 (м, 2H).
<u>356</u>	M	 <p>(R)-3-((3-(3-хлор-5- фторфенил)изоксазол-5- ил)метил)-1-циклопропил-1-(1-(3- гидроксипропаноил)пиперидин-3- ил)мочевина</p>	ЖХМС: 465,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (с, 1H), 7,57 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,22–7,12 (м, 1H), 6,74 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,50 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,03–3,90 (м, 1H), 3,81 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,77–3,69 (м, 1H), 3,58– 3,49 (м, 1H), 3,15–2,93 (м, 1H), 2,71–2,46 (м, 4H), 2,27– 2,14 (м, 1H), 2,02–1,87 (м, 1H), 1,81 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 1,60–1,43 (м, 1H), 1,04–0,93 (м, 2H), 0,88–0,73 (м, 2H).
<u>357</u>	N	 <p>(R)-1-циклопропил-3-(4-этил-2- фторбензил)-1-(1-(3-</p>	ЖХМС: 392,4 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,21 (к, J = 7,7 Гц, 1H), 7,03–6,96 (м, 2H), 6,82–6,71 (м, 1H), 4,45 (к, J = 5,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,85–3,72 (м, 1H), 3,61 (к, J

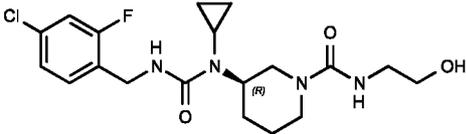
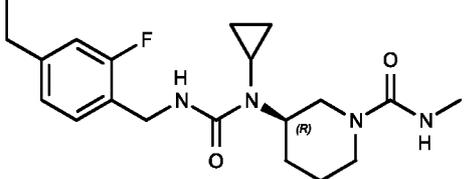
		гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)мочевина	= 5,9 Гц, 2H), 3,57–3,39 (м, 1H), 3,20 (т, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,83 (т, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,59 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,45 (т, $J = 6,6$ Гц, 3H), 2,10–1,95 (м, 1H), 1,84–1,66 (м, 2H), 1,45–1,23 (м, 1H), 1,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 0,87 (д, $J = 4,8$ Гц, 2H), 0,73–0,57 (м, 2H).
<u>358</u>	N	 <p>(<i>R</i>)-1-циклопропил-3-(4-циклопропил-2-фторбензил)-1-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	ЖХМС: 404,4 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,15 (дд, $J = 7,7, 7,7$ Гц, 1H), 6,90–6,79 (м, 2H), 6,76 – 6,69 (м, 1H), 4,38–4,17 (м, 3H), 3,84–3,66 (м, 1H), 3,64–3,48 (м, 2,5H), 3,45 – 3,38 (м, 0,5H), 3,22–3,11 (м, 1H), 2,84 – 2,77 (м, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 2,5H), 2,35 – 2,29 (м, 0,5H), 2,04 – 1,93 (м, 1H), 1,92 – 1,85 (mz, 1H), 1,83–1,60 (м, 2H), 1,43–1,16 (м, 1H), 0,95–0,78 (м, 4H), 0,71–0,52 (м, 4H).
<u>359</u>	N	 <p>(<i>R</i>)-1-циклопропил-3-(2-фтор-4-метилбензил)-1-(1-(3-</p>	ЖХМС: 378,4 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,22–7,12 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,94 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 15,6$ Гц, 1H), 4,42 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J = 16,7$ Гц, 1H), 4,25 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,84–3,70 (м, 1H), 3,59 (к, $J = 6,0$ Гц, 2H),

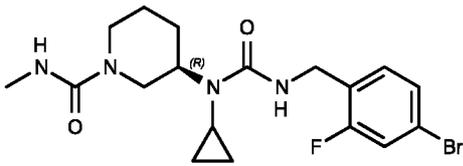
		гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)мочевина	3,54 (с, 1H), 3,18 (т, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,81 (т, $J = 11,8$ Гц, 1H), 2,43 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,01 (с, 1H), 1,70 (с, 2H), 1,44–1,19 (м, 1H), 0,85 (д, $J = 4,6$ Гц, 2H), 0,70–0,56 (м, 2H).
<u>360</u>	N	 <p>(<i>R</i>)-1-циклопропил-3-(4-циклопропил-2-фторбензил)-1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	ЖХМС: 390,4 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,19–7,10 (м, 1H), 6,90–6,78 (м, 2H), 6,76 – 6,71 (м, 1H), 4,31 – 4,19 (м, 3H), 4,08 – 3,99 (м, 2H), 3,17 (т, $J = 12,8$ Гц, 0,5H), 2,89 (т, $J = 11,7$ Гц, 0,5H), 2,77 (т, $J = 13,6$ Гц, 0,5H), 2,46 – 2,39 (м, 1,5H), 2,08 – 1,96 (м, 1H), 1,92 – 1,85 (м, 1H), 1,81 – 1,67 (м, 2H), 1,44 – 1,29 (м, 1H), 0,96–0,78 (м, 4H), 0,68–0,51 (м, 4H).
<u>361</u>	O	 <p>(<i>R</i>)-3-(1-циклопропил-3-(4-циклопропил-2-фторбензил)уреидо)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	ЖХМС: 389,3 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,14 (дд, $J = 8,0, 8,0$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J = 7,9, 1,8$ Гц, 1H), 6,81 (дд, $J = 11,8, 1,7$ Гц, 1H), 6,72 – 6,69 (м, 1H), 6,32 – 6,29 (м, 1H), 4,24 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,91–3,73 (м, 2H), 3,49 – 3,41 (м, 1H), 2,93 (т, $J = 11,8$ Гц, 1H), 2,52 (д, $J = 4,3$ Гц, 3H), 2,49 – 2,47 (м, 1H), 2,45

			– 3,38 (м, 2H), 1,97 – 1,85 (м, 2H), 1,76–1,65 (м, 1H), 1,63 – 1,58 (м, 1H), 1,38–1,21 (м, 1H), 0,95–0,88 (м, 2H), 0,87 – 0,82 (м, 2H), 0,67 – 0,59 (м, 4H).
<u>362</u>	N	 <p>(<i>R</i>)-3-((3-(3-хлорфенил)изоксазол-5-ил)метил)-1-циклопропил-1-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: 447,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,84 (дт, J = 6,8, 1,8 Гц, 1H), 7,61–7,43 (м, 2H), 7,06 – 6,99 (м, 1H), 6,87 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,42 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 4,39–4,27 (м, 1H), 3,82 – 3,74 (м, 1H), 3,61–3,51 (м, 2H), 3,18 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,82 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,46 – 2,42 (м, 2H), 2,40–2,25 (м, 1H), 2,11–1,94 (м, 1H), 1,88–1,64 (м, 2H), 1,53–1,14 (м, 1H), 0,90 – 0,86 (м, 3H), 0,76 – 0,63 (м, 2H).</p>
<u>363</u>	N	 <p>(<i>R</i>)-3-(4-хлор-2-фторбензил)-1-циклопропил-1-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: 398,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,37–7,27 (м, 2H), 7,26 – 7,23 (м, 1H), 6,89 – 6,83 (м, 1H), 4,45 – 4,41 (м, 1H), 4,38–4,24 (м, 3H), 3,76 (дд, J = 28,6, 13,2 Гц, 1H), 3,63–3,48 (м, 2,25H), 3,47–3,36 (м, 0,25H), 3,18 (т, J = 12,0 Гц, 0,5H), 2,81 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,46–2,39 (м,</p>

			2,5H), 2,38–2,28 (м, 0,5H), 2,09–1,92 (м, 1H), 1,85–1,62 (м, 2H), 1,39 – 1,25 (м, 1H), 0,89 – 0,83 (м, 2H), 0,72–0,56 (м, 2H).
<u>364</u>	N	 <p>(<i>R</i>)-3-(4-бром-2-фторбензил)-1-циклопропил-1-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: 442,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,45 (д, J = 9,9, 1H), 7,40–7,35 (м, 1H), 7,28 – 7,22 (м, 1H), 6,89 – 6,83 (м, 1H), 4,47–4,38 (м, 1H), 4,37–4,21 (м, 3H), 3,85–3,68 (м, 1H), 3,64–3,48 (м, 2,5H), 3,47–3,36 (м, 0,5H), 3,21 – 3,15 (м, 0,5H), 2,81 (дд, J = 13,3, 10,6 Гц, 1H), 2,46 – 2,39 (м, 2H), 2,36 – 2,30 (м, 0,5H), 2,04 – 1,97 (м, 1H), 1,84–1,62 (м, 2H), 1,45–1,18 (м, 1H), 0,88 – 0,83 (м, 2H), 0,72–0,55 (м, 2H).</p>
<u>365</u>	O	 <p>(<i>R</i>)-3-(3-(4-циано-2-фтор-5-метилбензил)-1-циклопропилуреидо)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 388,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,42 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,98 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 4,4 Гц, 2H), 3,98–3,84 (м, 2H), 3,61 (тт, J = 11,8, 3,9 Гц, 1H), 3,14 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,64 (тд, J = 13,1, 2,5 Гц, 1H), 2,57–2,51 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,10 (кв.д, J = 12,5, 4,0 Гц,</p>

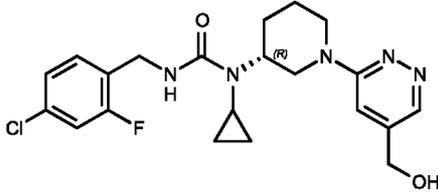
			1H), 1,88 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,55–1,42 (м, 1H), 1,00–0,92 (м, 2H), 0,80–0,71 (м, 2H).
<u>366</u>	N	 <p>(R)-3-(4-бром-2-фторбензил)-1-циклопропил-1-(1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил)мочевина</p>	<p>ЖХМС: 428,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,45 (дд, J = 9,8, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 8,2, 8,2 Гц, 1H), 6,89 – 6,84 (м, 1H), 4,25 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 4,03 (brс, 2H), 3,60 – 3,42 (м, 2,5H), 3,17 (т, J = 12,9 Гц, 0,5H), 2,89 (т, J = 11,8 Гц, 0,5H), 2,82–2,70 (м, 0,5H), 2,46 – 2,40 (м, 1H), 2,11–1,93 (м, 1H), 1,82 – 1,67 (м, 2H), 1,44 – 1,29 (м, 1H), 0,88 – 0,82 (м, 2H), 0,70–0,54 (м, 2H).</p>
<u>367</u>	O	 <p>(R)-3-(3-(4-хлор-2-фторбензил)-1-циклопропилуреидо)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	<p>ЖХМС: 383,3 (M+H).</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,39–7,34 (м, 1H), 7,31 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,89 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 6,35 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,84 (т, J = 15,6 Гц, 2H), 3,52–3,39 (м, 2H), 2,95 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,54 (д, J = 4,3 Гц, 3H), 2,48–2,40 (м, 2H), 1,93 (дд, J = 13,0, 4,3 Гц, 1H), 1,67 (дд, J = 40,5,</p>

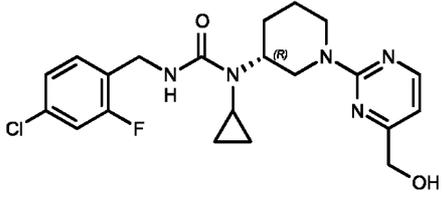
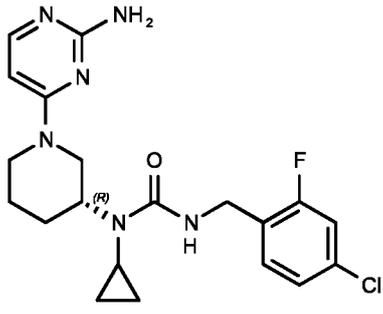
			12,6 Гц, 2H), 1,34–1,28 (м, 1H), 0,91–0,83 (м, 2H), 0,64 (дд, J = 6,2, 3,6 Гц, 2H).
<u>368</u>	V	 <p>(R)-3-(3-(4-хлор-2-фторбензил)-1-циклопропилуреидо)-N-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксамид</p>	ЖХМС: 413,3 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,36–7,27 (м, 2H), 7,24 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,84 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 6,37 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,26 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 3,91–3,77 (м, 2H), 3,50 – 3,42 (м, 1H), 3,35 (т, J = 6,3 Гц, 3H), 3,05 (к, J = 6,1 Гц, 2H), 2,94 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,46–2,39 (м, 2H), 1,97 – 1,86 (м, 1H), 1,75–1,67 (м, 1H), 1,63 – 1,58 (м, 1H), 1,37 – 1,25 (м, 1H), 0,88 – 0,83 (м, 2H), 0,64 – 0,61 (м, 2H).
<u>369</u>	O	 <p>(R)-3-(1-циклопропил-3-(4-этил-2-фторбензил)уреидо)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	ЖХМС: 377,3 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,22 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,47–4,31 (м, 2H), 4,02–3,92 (м, 1H), 3,90–3,80 (м, 1H), 3,68–3,56 (м, 1H), 3,19–3,04 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,67–2,56 (м, 3H), 2,54–2,46 (м, 1H), 2,17–2,03 (м, 1H), 1,94–1,84 (м, 1H), 1,80–1,69 (м, 1H), 1,57–1,41 (м, 1H), 1,21 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 0,97–

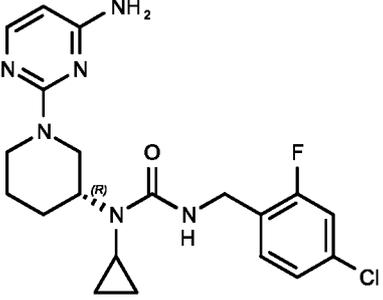
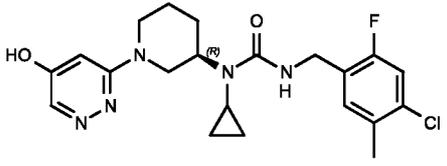
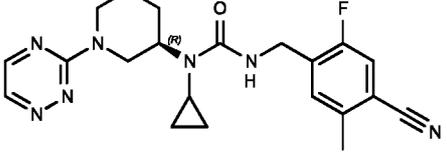
			0,87 (м, 2H), 0,77–0,68 (м, 2H).
<u>370</u>	О	 <p>(R)-3-(3-(4-бром-2-фторбензил)-1-циклопропилуреидо)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p>	ЖХМС: 427,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,28 (дт, J = 16,3, 7,1 Гц, 3H), 6,90 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,44–4,32 (м, 2H), 3,95 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,61 (тт, J = 11,8, 3,9 Гц, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,13 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,63 (тд, J = 13,0, 2,4 Гц, 1H), 2,55–2,48 (м, 1H), 2,16–2,02 (м, 1H), 1,88 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 1,74 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,48 (qt, J = 13,0, 4,1 Гц, 1H), 0,94 (дт, J = 5,9, 3,1 Гц, 2H), 0,74 (дд, J = 6,6, 3,2 Гц, 2H).

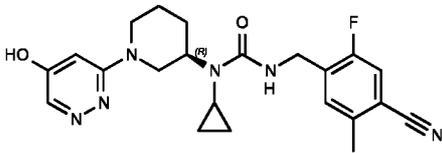
Примеры 371-377

Соединения, перечисленные в следующей таблице, получали путем адаптации общих экспериментальных процедур G, R' и S, указанных выше:

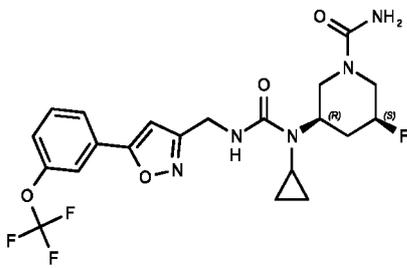
<u>Пример</u>	Структура и наименование	Данные
<u>371</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-[5-</p>	ЖХМС: m/z = 434,2 (M+H) 1H ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (с, 1H), 7,34 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,27–7,14 (м, 3H), 4,59 (с, 2H), 4,46–4,32 (м, 4H), 3,77 (дд, J = 15,8, 7,6 Гц, 1H), 3,34 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 2,89 (дд, J = 13,0, 10,7 Гц, 1H), 2,56 (дт, J = 10,6, 3,6 Гц, 1H), 2,25 (тт, J = 12,5, 6,3 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 1,87 (д, J

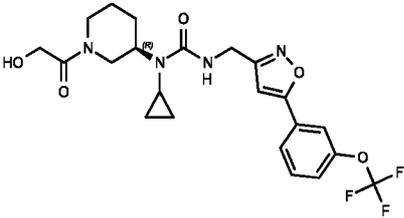
	(гидроксиметил)пиридазин-3-ил]пиперидин-3-ил]мочевина	= 13,2 Гц, 1H), 1,62 (дт, J = 16,9, 13,0 Гц, 1H), 0,96 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 0,80 (д, J = 2,8 Гц, 2H).
<u>372</u>	 <p>3-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-[4-(гидроксиметил)пиримидин-2-ил]пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z = 434,2 (M+H)1H ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,25 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,20–7,13 (м, 2H), 6,69 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 4,71 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,64 (тт, J = 11,8, 3,9 Гц, 1H), 3,26 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 2,75 (тт, J = 13,0, 2,4 Гц, 1H), 2,59–2,52 (м, 1H), 2,21 (кв.д, J = 12,6, 4,1 Гц, 1H), 1,84 (дд, J = 41,9, 12,5 Гц, 2H), 1,58–1,45 (м, 1H), 0,98–0,88 (м, 2H), 0,86–0,72 (м, 2H).</p>
<u>373</u>	 <p>3-[(3R)-1-(2-аминопиримидин-4-ил)пиперидин-3-ил]-1-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-3-циклопропилмочевина</p>	<p>ЖХМС: m/z = 419,2 (M+H)1H ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,24–7,09 (м, 2H), 6,11 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 14,8 Гц, 4H), 3,65 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 3,21 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,77 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,54 (дт, J = 10,0, 3,3 Гц, 1H), 2,20 (тт, J = 12,6, 6,3 Гц, 1H), 1,92 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 1,80 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 1,52 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 0,94 (дд, J = 15,3, 7,4 Гц, 2H), 0,78 (с, 2H).</p>

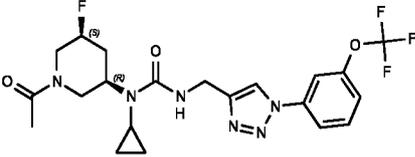
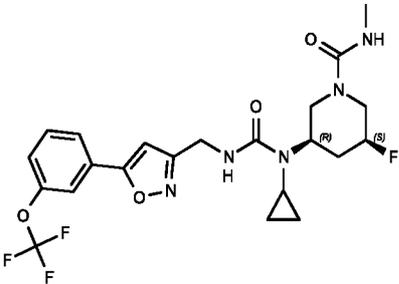
<p><u>374</u></p>	 <p>3-[(3R)-1-(4-аминопиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил]-1-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-3-циклопропилмочевина</p>	<p>ЖХМС: $m/z = 419,2$ ($M+H$) 1H ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,63 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,20–7,13 (м, 2H), 6,96 (т, $J = 5,8$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 4,48–4,38 (м, 4H), 3,71 (ддд, $J = 15,4, 8,0, 4,0$ Гц, 1H), 3,33 (с, 1H), 2,85 (дд, $J = 13,1, 11,1$ Гц, 1H), 2,58–2,50 (м, 1H), 2,20 (кв.д, $J = 12,5, 4,0$ Гц, 1H), 1,89 (дд, $J = 38,9, 12,5$ Гц, 2H), 1,64–1,52 (м, 1H), 0,96 (дд, $J = 8,2, 5,6$ Гц, 2H), 0,78 (с, 2H).</p>
<p><u>375</u></p>	 <p>3-[(4-хлор-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(5-гидроксипиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	<p>ЖХМС: $m/z = 434,2$ 1H ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (с, 1H), 7,25 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 9,8$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,38 (к, $J = 15,7$ Гц, 2H), 3,80 (т, $J = 11,6$ Гц, 3H), 3,35 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 2,94 (т, $J = 11,9$ Гц, 1H), 2,58–2,48 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,25–2,13 (м, 1H), 1,94 (дд, $J = 33,2, 11,8$ Гц, 2H), 1,73–1,57 (м, 1H), 0,96 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 0,75 (дд, $J = 32,5, 9,2$ Гц, 2H).</p>
<p><u>376</u></p>		<p>ЖХМС: $m/z = 410,3$ ($M+H$) 1H ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,76 (т, $J = 10,5$ Гц, 2H), 4,46 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,67 (дд, $J = 15,7, 7,9$ Гц, 1H),</p>

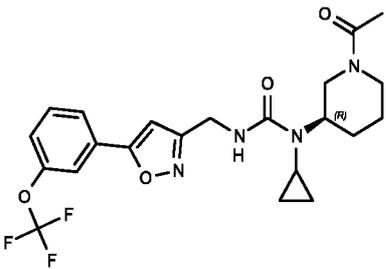
	3-[(4-циано-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(1,2,4-триазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина	3,41 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,87 (дд, J = 13,0, 10,8 Гц, 1H), 2,63–2,56 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,29 (дт, J = 12,7, 8,9 Гц, 1H), 1,90 (дд, J = 28,7, 13,1 Гц, 2H), 1,57 (к, J = 13,1 Гц, 1H), 0,96 (дт, J = 9,4, 6,7 Гц, 2H), 0,86–0,77 (м, 2H).
<u>377</u>	 <p>3-[(4-циано-2-фтор-5-метилфенил)метил]-1-циклопропил-1-[(3R)-1-(5-гидроксипиридазин-3-ил)пиперидин-3-ил]мочевина</p>	ЖХМС: m/z = 425,2 (M+H) 1H ЯМР: 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (с, 1H), 7,43 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,05 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,53–4,39 (м, 2H), 3,80 (т, J = 11,8 Гц, 3H), 3,37 (с, 1H), 2,93 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,60–2,53 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,19 (дд, J = 12,2, 8,7 Гц, 1H), 1,94 (дд, J = 35,5, 12,7 Гц, 2H), 1,68 (т, J = 13,1 Гц, 1H), 0,98 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 0,79 (дд, J = 28,2, 9,6 Гц, 2H).

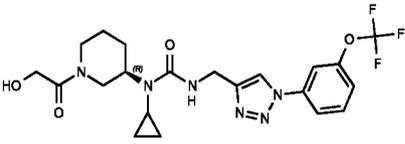
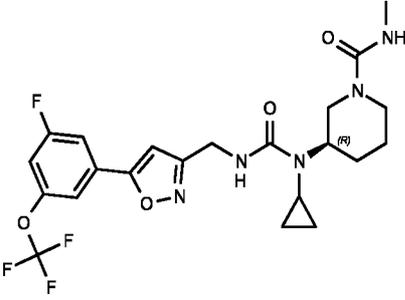
Примеры 378-400, указанные в следующей таблице, были получены путем адаптации общих экспериментальных процедур W, X или Y, указанных в таблице:

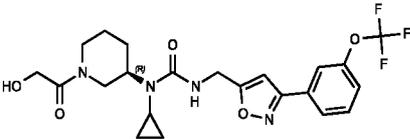
<u>Пример</u>	Методика	Структура	Название и данные
<u>378</u>	W		(3R,5S)-3-{1-циклопропил[({5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-3-ил}метил)карбамоил]амино}-5-фторпиперидин-1-карбоксамид ЖХМС: m/z = 486,2 (M+H) 1H ЯМР:

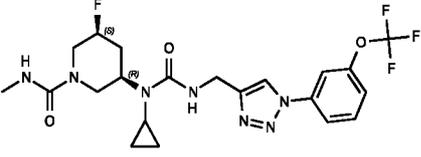
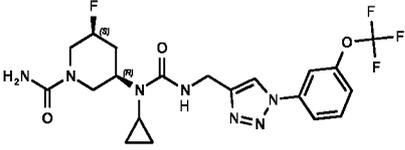
			<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ</p> <p>7,83 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,60–4,52 (м, 1H), 4,49 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 4,43 (дд, J = 10,4,5,3 Гц, 1H), 4,31 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,73 (т, J = 11,6 Гц, 1H), 3,24–3,16 (м, 1H), 2,73–2,65 (м, 1H), 2,57 (дд, J = 10,4,6,8,3,9 Гц, 1H), 2,36 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 2,33–2,26 (м, 1H), 0,97 (дд, J = 6,5, 2,9 Гц, 2H), 0,85–0,78 (м, 2H).</p>
<u>379</u>	X		<p>1-циклопропил-1-[(3R)-1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил]-3-({5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-3-ил}метил)мочевина</p> <p>ЖХМС: m/z = 483,1 (M+H) ¹H ЯМР:</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ</p> <p>7,83 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,07–6,98 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,52–4,41 (м, 3H), 4,25 (к, J = 15,4 Гц, 2H), 3,67 (дд, J = 39,4, 25,9 Гц, 2H), 3,18 (дд, J = 30,3, 18,5 Гц, 1H), 2,96–2,48 (м, 2H), 2,20 (дд, J = 12,8, 3,8 Гц, 1H), 2,03–1,78 (м,</p>

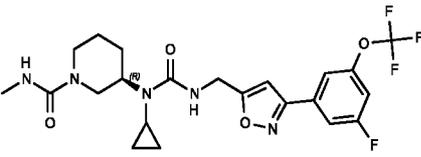
			2H), 1,61–1,44 (м, 1H), 0,95 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 0,87–0,73 (м, 2H).
<u>380</u>	Y		<p>1-[(3R,5S)-1-ацетил-5-фторпиперидин-3-ил]-1-циклопропил-3-({1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил)мочевина</p> <p>ЖХМС: m/z = 485,1 (M+H) 1H ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,92–7,81 (м, 2H), 7,69 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 15,2, 9,7 Гц, 1H), 4,79–4,59 (м, 1H), 4,53 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,49–4,33 (м, 1H), 4,13 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 3,60 (с, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,17–2,92 (м, 1H), 2,59–2,50 (м, 2H), 2,45–2,26 (м, 2H), 2,12 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,96 (дд, J = 16,5, 5,2 Гц, 2H), 0,88–0,71 (м, 2H).</p>
<u>381</u>	X		<p>(3R,5S)-3-{1-циклопропил[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-3-ил}метилкарбамоил]амино}-5-фтор-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 500,3 (M+H) 1H ЯМР:</p>

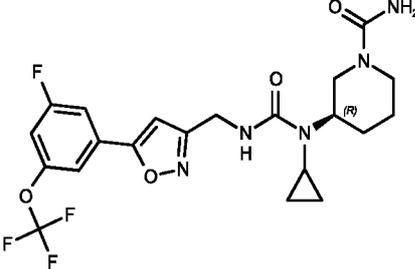
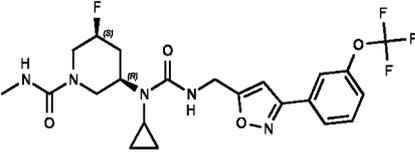
			<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ</p> <p>7,83 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,53 (дд, J = 10,4, 5,3 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,45–4,37 (м, 1H), 4,29 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,84 (д, J = 12,9 Гц, 1H), 3,71 (т, J = 11,0 Гц, 1H), 3,18–3,12 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,68–2,63 (м, 1H), 2,58–2,52 (м, 1H), 2,39–2,33 (м, 1H), 2,31–2,23 (м, 1H), 0,97 (дд, J = 6,6, 2,3 Гц, 2H), 0,84–0,79 (м, 2H).</p>
<u>382</u>	X		<p>1-[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]-1-циклопропил-3-({5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-3-ил}метил)мочевина</p> <p>ЖХМС: m/z = 467,2 (M+H) 1H</p> <p>ЯМР:</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ</p> <p>7,83 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,64–7,57 (м, 1H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,52–4,45 (м, 3H), 3,86 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,81–3,74 (м, 0,5H), 3,59–3,46 (м, 0,5H), 3,35 (с, 0,5H), 3,14–2,96 (м, 1H), 2,56 (тд, J = 6,6, 3,4 Гц, 0,5H), 2,50 (ддд, J = 16,1, 9,7, 2,9 Гц, 1H), 2,26–2,13 (м, 1H), 2,10 (д, J = 6,9 Гц, 3H), 1,94 (дд, J = 28,4, 11,9 Гц, 1H), 1,87–1,76 (м, 1H),</p>

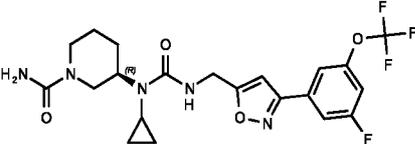
			1,62–1,40 (м, 1H), 0,95 (ддд, J = 17,4, 8,7, 5,5 Гц, 2H), 0,87–0,73 (м, 2H).
<u>383</u>	Y		<p>1-циклопропил-1-[(3R)-1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил]-3-({1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил)мочевина</p> <p>ЖХМС: m/z = 483,2 (M+H) 1H ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (с, 1H), 7,94–7,74 (м, 2H), 7,68 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,46 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 4,35–4,12 (м, 2H), 3,79–3,54 (м, 2H), 3,19 (дд, J = 39,2, 12,0 Гц, 1H), 2,63 (дд, J = 89,0, 78,0 Гц, 2H), 2,17 (дд, J = 12,7, 8,9 Гц, 1H), 2,01–1,76 (м, 2H), 1,59–1,41 (м, 1H), 0,94 (с, 2H), 0,78 (д, J = 15,8 Гц, 2H).</p>
<u>384</u>	X		<p>(3R)-3-({1-циклопропил[({5-[3-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-3-ил}метил)карбамоил]амино}-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 500,1 (M+H) 1H ЯМР:</p>

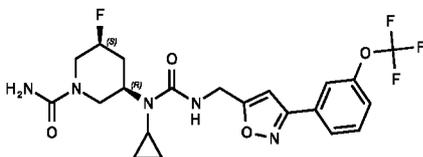
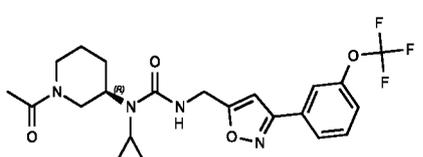
			<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ</p> <p>7,65 (дд, J = 8,9, 1,4 Гц, 1H),</p> <p>7,60 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,02 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,48 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 4,03–3,80 (м, 2H), 3,72–3,58 (м, 1H), 3,14 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,74–2,56 (м, 4H), 2,55–2,48 (м, 1H), 2,16–2,00 (м, 1H), 1,91 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,75 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,58–1,42 (м, 1H), 1,01–0,85 (м, 2H), 0,80 (дд, J = 5,3, 3,4 Гц, 2H).</p>
<u>385</u>	W		<p>1-циклопропил-1-[(3R)-1-(2-гидроксиацетил)пиперидин-3-ил]-3-({3-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}метил)мочевина</p> <p>ЖХМС: m/z = 483,2 (M+H) ¹H ЯМР:</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ</p> <p>7,83 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20–7,08 (м, 1H), 6,72 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 4,50 (дд, J = 33,8, 8,0 Гц, 3H), 4,32–4,13 (м, 2H), 3,77–3,52 (м, 2H), 3,29–3,08 (м, 1H), 2,98–2,46 (м, 2H), 2,18 (тд, J = 12,6, 4,0 Гц, 1H), 2,02–1,76 (м, 2H), 1,60–1,42 (м, 1H), 0,96 (дд, J =</p>

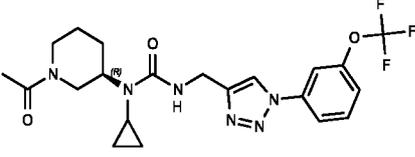
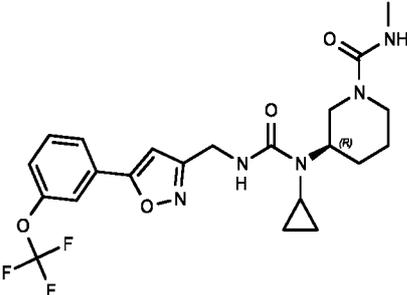
			13,7, 6,4 Гц, 2H), 0,88–0,69 (м, 2H).
<u>386</u>	Y		<p>(3R,5S)-3-{{1-циклопропил[[{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил]карбамоил]амино}-5-фтор-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 500,2 (M+H) 1H</p> <p>ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 12,0, 3,9 Гц, 2H), 7,69 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,52–4,47 (м, 1H), 4,40 (ддд, J = 15,6, 10,4, 5,0 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,82 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,71 (т, J = 11,1 Гц, 1H), 3,13 (дд, J = 12,6, 11,4 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,68–2,62 (м, 1H), 2,57–2,51 (м, 1H), 2,38–2,31 (м, 1H), 2,30–2,19 (м, 1H), 0,99–0,91 (м, 2H), 0,83–0,76 (м, 2H).</p>
<u>387</u>	Y		<p>(3R,5S)-3-{{1-циклопропил[[{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил]карбамоил]амино}-5-фторпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 486,2 (M+H) 1H</p> <p>ЯМР:</p>

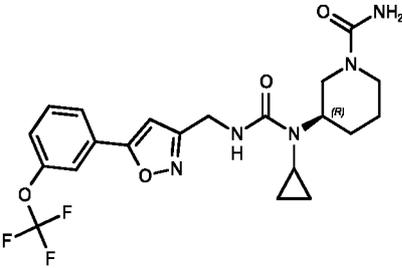
			<p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (с, 1H), 7,91–7,82 (м, 2H), 7,69 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,58–4,42 (м, 3H), 4,30 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,73 (с, 1H), 3,21–3,14 (м, 1H), 2,74–2,64 (м, 1H), 2,54 (тд, J = 6,7, 3,4 Гц, 1H), 2,29 (дд, J = 22,7, 11,4 Гц, 2H), 0,96 (дд, J = 10,3, 3,9 Гц, 2H), 0,84–0,76 (м, 2H).</p>
<u>388</u>	W		<p>(3R)-3-{1-циклопропил[({3-[3-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}метил)карбамоил]амино}-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 500,2 (M+H) ¹H ЯМР:</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69–7,59 (м, 2H), 7,25 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,53 (т, J = 10,9 Гц, 2H), 3,99–3,87 (м, 2H), 3,70–3,58 (м, 1H), 3,19–3,09 (м, 1H), 2,69(д, J=4,9 Гц,3H),2,63(дд, J=13,1,2,6 Гц,1H),2,53(ддд, J=10,5,6,6,3,7 Гц,1H),2,11(кв.д, J=12,6,4,0 Гц,1H),1,90(д, J=12,0 Гц,1H),1,75(д, J=13,1</p>

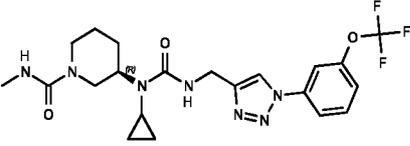
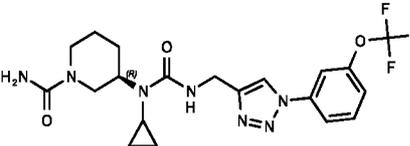
			Гц, 1H), 1,57–1,42(м, 1H), 1,02–0,90 (м, 2H), 0,85–0,72 (м, 2H).
<u>389</u>	X		<p>(3R)-3-{{1-циклопропил[({5-[3-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-3-ил}метил)карбамоил]амино}пиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 486,2 (M+H) 1H ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,65 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,52–4,43 (м, 2H), 4,04–3,88 (м, 2H), 3,73–3,60 (м, 1H), 3,25–3,15 (м, 1H), 2,75–2,63 (м, 1H), 2,57–2,49 (м, 1H), 2,20–2,05 (м, 1H), 1,96–1,87 (м, 1H), 1,83–1,71 (м, 1H), 1,61–1,43 (м, 1H), 0,99–0,90 (м, 2H), 0,84–0,74 (м, 2H).</p>
<u>390</u>	W		<p>(3R,5S)-3-{{1-циклопропил[({3-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}метил)карбамоил]амино}-5-фтор-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 500,2 (M+H) 1H ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (с,</p>

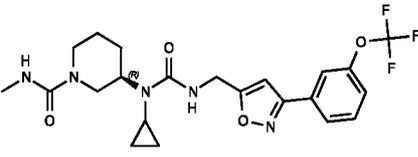
			<p>1H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,50 (дд, J = 10,4, 5,3 Гц, 1H), 4,40 (тд, J = 10,4, 5,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,83 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,69 (т, J = 11,1 Гц, 1H), 3,18–3,11 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,68–2,62 (м, 1H), 2,56 (ддд, J = 10,5, 6,8, 3,9 Гц, 1H), 2,39–2,32 (м, 1H), 2,32–2,21 (м, 1H), 0,97 (т, J=6,0 Гц,2H),0,82(д, J=3,5 Гц,2H).</p>
<u>391</u>	W		<p>(3R)-3-{{1-циклопропил[{{3-[3-фтор-5-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}метил}карбамоил]амино}пиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 486,2 (M+H) 1H</p> <p>ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68–7,60 (м, 2H), 7,25 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,54 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 3,95 (т, J = 14,6 Гц, 2H), 3,66 (ддд, J = 11,7, 7,9, 4,1 Гц, 1H), 3,23–3,15 (м, 1H), 2,68 (дд, J = 12,8, 10,7 Гц, 1H), 2,58–2,51 (м, 1H), 2,12 (кв.д, J = 12,6, 4,0 Гц, 1H), 1,91 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 1,76 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 1,59–1,45 (м, 1H), 0,96 (дд, J =</p>

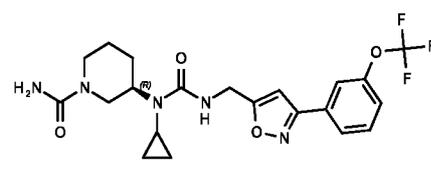
			8,8, 6,0 Гц, 2H), 0,83–0,76 (м, 2H).
<u>392</u>	W		<p>(3R,5S)-3-{{1-циклопропил[({3-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}метил)карбамоил]амино}-5-фторпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 486,2 (M+H) 1H ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,60–4,50 (м, 3H), 4,48–4,37 (м, 1H), 4,30 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,77–3,64 (м, 1H), 3,18 (дд, J = 24,4, 12,6 Гц, 1H), 2,74–2,65 (м, 1H), 2,61–2,53 (м, 1H), 2,41–2,22 (м, 2H), 1,04–0,94 (м, 2H), 0,87–0,78 (м, 2H).</p>
<u>393</u>	W		<p>1-((3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил)-1-циклопропил-3-((3-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}метил)мочевина</p> <p>ЖХМС: m/z = 467,1 (M+H)</p>

<p><u>394</u></p>	<p>Y</p>		<p>1-[(3R)-1-ацетилпиперидин-3-ил]-1-циклопропил-3-({1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил)мочевина</p> <p>ЖХМС: m/z = 467,2 (M+H) 1H ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,92–7,81 (м, 2H), 7,68 (дд, J = 8,7, 7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,53 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 4,49 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,89–3,82 (м, 1H), 3,77 (дт, J = 12,2, 3,9 Гц, 1H), 3,55 (тт, J = 12,0, 4,0 Гц, 1H), 3,33 (с, 1H), 3,11–2,96 (м, 1H), 2,58–2,44 (м, 2H), 2,27–2,12 (м, 1H), 2,10 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,01–1,78 (м, 2H), 1,60–1,40 (м, 1H), 1,01–0,89 (м, 2H), 0,86–0,71 (м, 2H).</p>
<p><u>395</u></p>	<p>W</p>		<p>(3R)-3-{1-циклопропил[({5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-3-ил}метил)карбамоил]амино}-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 482,1 (M+H) 1H ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40</p>

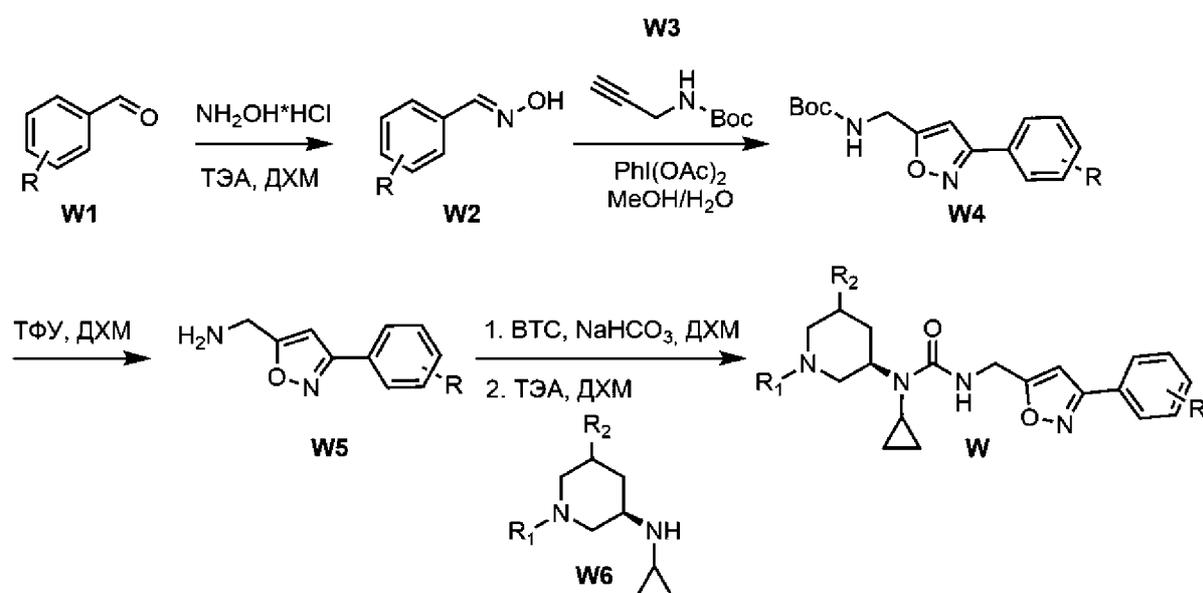
			<p>(д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,93 (дд, J = 24,8, 12,3 Гц, 2H), 3,70–3,61 (м, 1H), 3,18–3,11 (м, 1H), 2,70(д, J=5,5 Гц, 3H), 2,65 (дд, J=13,2,10,6 Гц, 1H), 2,56–2,50 (м, 1H), 2,19–2,07(м, 1H), 1,91 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,76(д, J=13,3 Гц, 1H), 1,55–1,45(м, 1H), 0,94 (дт, J=10,0,5,7 Гц, 2H), 0,85–0,75 (м, 2H).</p>
<u>396</u>	W		<p>(3R)-3-{{1-циклопропил[({5-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-3-ил} метил)карбамоил]амино} пиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 468,1 (M+H) 1H</p> <p>ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ</p> <p>7,83 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,48 (д, J = 4,5 Гц, 2H), 4,03–3,89 (м, 2H), 3,72–3,62 (м, 1H), 3,22–3,12 (м, 1H), 2,68 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,57–2,50 (м, 1H), 2,19–2,08 (м, 1H), 1,92 (дд, J = 8,4, 4,0 Гц, 1H), 1,79–1,73 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 0,95 (м, 2H), 0,81 (д, J = 3,5 Гц, 2H).</p>

<p><u>397</u></p>	<p>Y</p>		<p>(3R)-3-{{1-циклопропил}({1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил)карбамоил}амино}-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 482,0 (M+H) 1H</p> <p>ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (с, 1H), 7,92–7,81 (м, 2H), 7,69 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,45–7,38 (м, 1H), 6,98 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,52 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,91 (ддд, J = 15,1, 12,6, 6,8 Гц, 2H), 3,66 (тт, J = 11,8, 4,0 Гц, 1H), 3,16–3,09 (м, 1H), 2,75–2,58 (м, 4H), 2,55–2,47 (м, 1H), 2,09 (тт, J = 12,5, 6,3 Гц, 1H), 1,90 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 1,75 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 1,56–1,43 (м, 1H), 0,98–0,87 (м, 2H), 0,84–0,73 (м, 2H).</p>
<p><u>398</u></p>	<p>Y</p>		<p>(3R)-3-{{1-циклопропил}({1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метил)карбамоил}амино}пиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 468,0 (M+H) 1H</p> <p>ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (с, 1H), 7,93–7,80 (м, 2H), 7,68 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,46–</p>

			<p>7,38 (м, 1H), 4,52 (д, J = 4,2 Гц, 2H), 3,94 (дд, J = 24,0, 13,0 Гц, 2H), 3,74–3,62 (м, 1H), 3,22–3,12 (м, 1H), 2,72–2,62 (м, 1H), 2,55–2,48 (м, 1H), 2,18–2,03 (м, 1H), 1,90 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 1,76 (д, J = 13,3 Гц, 1H), 1,58–1,44 (м, 1H), 1,00–0,89 (м, 2H), 0,82–0,71 (м, 2H).</p>
<u>399</u>	W		<p>(3R)-3-{{1-циклопропил[{{3-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}метил}карбамоил]амино}-N-метилпиперидин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 482,0 (M+H) 1H</p> <p>ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ</p> <p>7,83 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43–7,35 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,60–4,45 (м, 2H), 4,00–3,84 (м, 2H), 3,71–3,56 (м, 1H), 3,13 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,73–2,60 (м, 4H), 2,57–2,48 (м, 1H), 2,19–2,03 (м, 1H), 1,96–1,86 (м, 1H), 1,75 (д, J = 13,4 Гц, 1H), 1,57–1,42 (м, 1H), 1,00–0,90 (м, 2H), 0,83–0,73 (м, 2H).</p>

<p style="text-align: center;">400</p>	<p style="text-align: center;">W</p>		<p>(3R)-3-{{1-циклопропил[{{3-[3-(трифторметокси)фенил]-1,2-оксазол-5-ил}метил)карбамоил]амино}пиридин-1-карбоксамид</p> <p>ЖХМС: m/z = 468,2 (M+H) 1H ЯМР:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86–7,77 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43–7,31 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,59–4,44 (м, 2H), 4,05–3,84 (м, 2H), 3,72–3,56 (м, 1H), 3,24–3,14 (м, 1H), 2,75–2,61 (м, 1H), 2,58–2,48 (м, 1H), 2,22–2,05 (м, 1H), 1,97–1,84 (м, 1H), 1,81–1,68 (м, 1H), 1,61–1,45 (м, 1H), 1,03–0,90 (м, 2H), 0,88–0,75 (м, 2H).</p>
---	--------------------------------------	---	---

Общая методика W:



Стадия 1: Синтез W2

К смеси соответствующего альдегида **W1** (1 экв.) и гидрохлорида гидроксиламина (1,1 экв.) в ДХМ добавляли по каплям ТЭА (1,1 экв.) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **W2**, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез W4

К смеси **W2** (1 экв.) и **W3** (1 экв.) в MeOH/H₂O (4:1, об./об.) добавляли [бис(трифторацетокси)иод]бензол (1,3 экв.) при 0°C при атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc. Комбинированные органические слои отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с PE/EtOAc) с получением соединения **W4**.

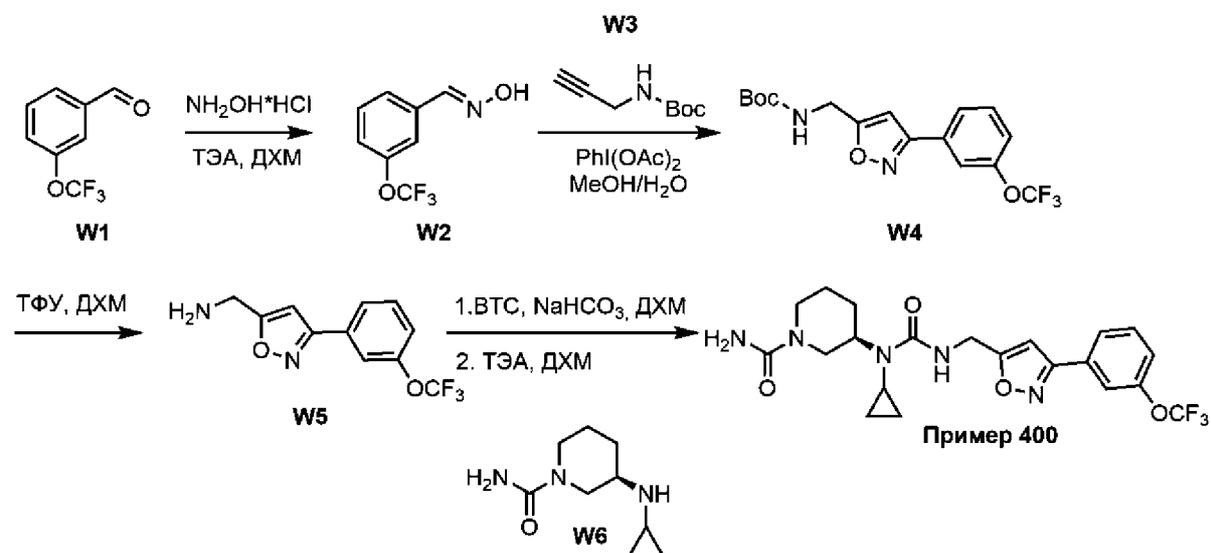
Стадия 3: Синтез W5

W4 (1 экв.) добавляли по каплям в смесь ТФУ/ДХМ (1:4, об./об.) при 0 °C, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **W5**, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 4: Синтез W

К смеси **W5** (1 экв.) и NaHCO₃ (3 экв.) в ДХМ по каплям добавляли раствор трифосгена (0,5 экв.) в ДХМ при -30°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем по каплям добавляли смесь **W6** (1 экв.) и ТЭА (3 экв.) в безводном ДХМ при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли водой и дважды экстрагировали ДХМ. Комбинированные органические слои отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением чистого соединения **W**.

Синтез примера 400:



Стадия 1: Синтез W2

К раствору **W1** (1,0 г, 5,26 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (402 мг, 5,79 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли по каплям ТЭА (586 мг, 5,79 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Смесь затем разбавляли водой (25 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические слои разделяли, промывали солевой раствор (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **W2** (950 мг, выход 88,05 %), которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z: 206 (M+H)⁺

Стадия 2: Синтез W4

К смеси **W2** (950 мг, 4,63 ммоль) и **W3** (719 мг, 4,63 ммоль) в MeOH (40 мл) и H₂O (10 мл) добавляли [бис(трифторацетокси)иод]бензол (2,59 г, 6,02 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли водой (60 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Комбинированные органические слои отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с 10~50 % EtOAc в PE) с получением чистого соединения **W4** (390 мг, выход 23,50 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР)

m/z: 359 (M+H)⁺.

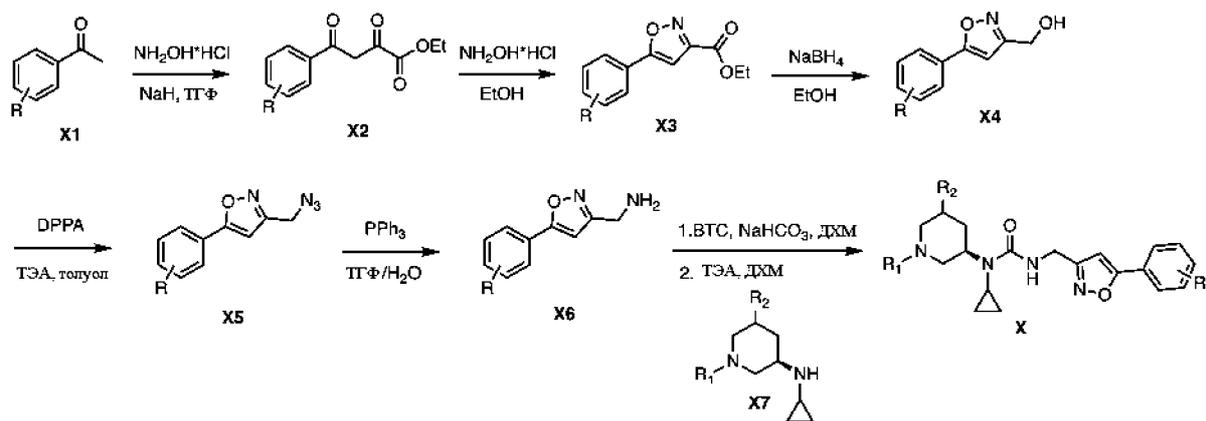
Стадия 3: Синтез W5

К смеси **W4** (390 мг, 1,09 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при 0°C в атмосфере N₂, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением сырого продукта **W5** (550 мг), который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z: 259 (M+H)⁺.

Стадия 4: Синтез 400

Раствор трифосгена (35 мг, 0,54 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли по каплям при -30 °С в атмосфере N₂ к раствору неочищенного **W5** (60 мг, 0,232 ммоль) и NaHCO₃ (59 мг, 0,697 ммоль) в ДХМ (5 мл), а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли смесь **W6** (43 мг, 0,232 ммоль) и ТЭА (71 мг, 0,697 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) при 0°C в атмосфере N₂, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли водой (10 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (10 мл). Объединенные органические слои разделяли, промывали солевым раствором (12 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением **400** (22 мг, выход 20,25 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: m/z 468 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86–7,77 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43–7,31 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,59–4,44 (м, 2H), 4,05–3,84 (м, 2H), 3,72–3,56 (м, 1H), 3,24–3,14 (м, 1H), 2,75–2,61 (м, 1H), 2,58–2,48 (м, 1H), 2,22–2,05 (м, 1H), 1,97–1,84 (м, 1H), 1,81–1,68 (м, 1H), 1,61–1,45 (м, 1H), 1,03–0,90 (м, 2H), 0,88–0,75 (м, 2H).

Общая методика X:



Стадия 1: Синтез X2

К раствору **X1** (1 экв.) и диэтилоксалата (1,1 экв.) в безводном ТГФ добавляли NaH (1,1 экв.) при 0°C в атмосфере N₂, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь затем гасили водой и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои разделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **X2**, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез X3

Гидрохлорид гидроксилamina (2,5 экв.) добавляли к раствору **X2** (1 экв.) в EtOH, а полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. После охлаждения смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с PE/EtOAc), получая соединение **X3**.

Стадия 3: Синтез X4

К раствору соединения **X3** (1 экв.) в EtOH порциями добавляли NaBH₄ (2,5 экв.) при 0 °C, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь затем гасили водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с PE/EtOAc) с получением соединения **X4**.

Стадия 4: Синтез X5

ТЭА (2 экв.) и DPPA (1,2 экв.) добавляли к раствору соединения **X4** (1 экв.) в толуоле, а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов в

атмосфере N_2 . Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали $EtOAc$. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта **X5**, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

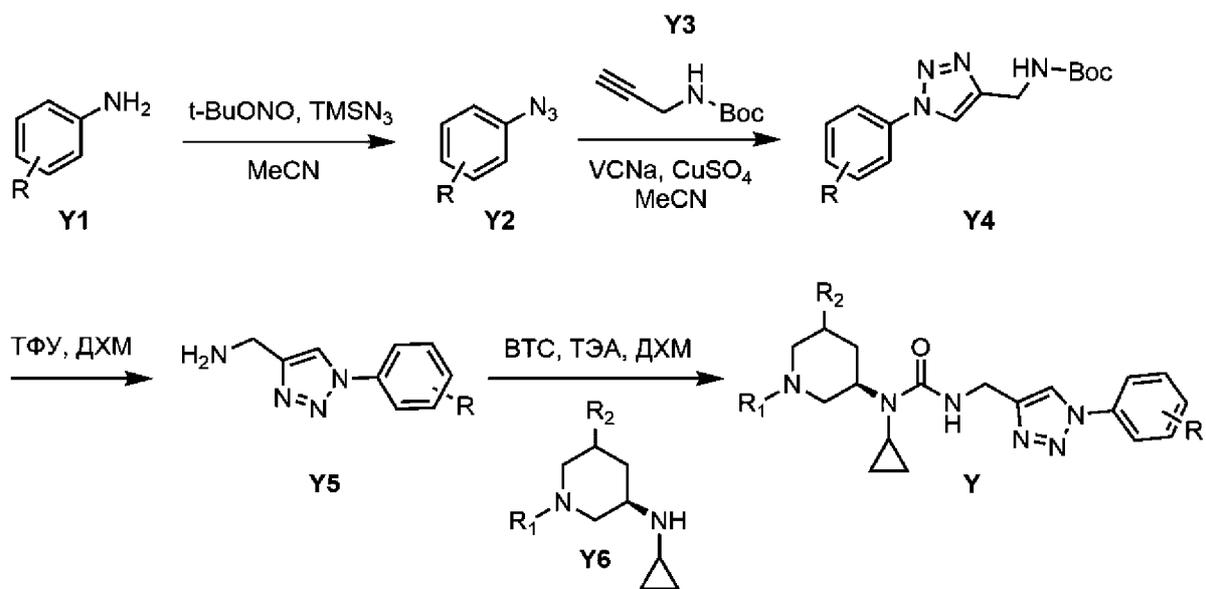
Стадия 5: Синтез X6

PPh_3 (2 экв.) добавляли к смеси **X5** (1 экв.) в ТГФ/ H_2O (4:1, об/об.), а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов в атмосфере N_2 . Затем смесь разбавляли 2 н HCl (водн.) и промывали МТБЭ. Водный слой отделяли и дважды экстрагировали $EtOAc$ после доведения рН до 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта **X6**, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 6: Синтез X

К смеси **X6** (1 экв.) и $NaHCO_3$ (3 экв.) в безводном ДХМ по каплям добавляли раствор трифосгена (0,5 экв.) в ДХМ при $-30^\circ C$ в атмосфере N_2 , а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли смесь **X7** (1 экв.) и ТЭА (3 экв.) в безводном ДХМ при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 , а полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением соединения **X**.

Общая методика Y:



Стадия 1: Синтез Y2

К раствору **Y1** (1 экв.) в MeCN по каплям добавляли $t\text{-BuONO}$ (1,2 экв.) и TMSN_3 (1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того как ТСХ указывала на полное израсходование исходного материала, раствор **Y2** в MeCN использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез Y4

К смеси **Y3** (1,2 экв.), аскорбата натрия (0,2 экв.) и CuSO_4 (0,2 экв.) в MeCN добавляли по каплям раствор **Y2** (1 экв.) в MeCN при 0°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи в атмосфере N_2 . Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали с PE/EtOAc) с получением **Y4**.

Стадия 3: Синтез Y5

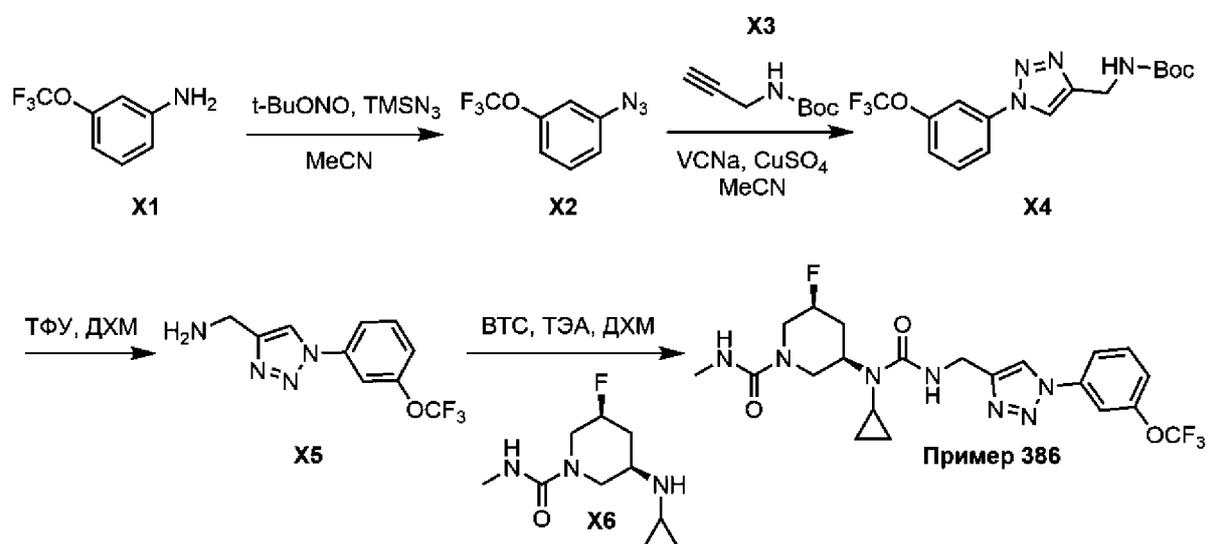
Y4 (1 экв.) добавляли по каплям в смесь TФУ в ДХМ (1:3, об./об.) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в EtOAc , нейтрализовали водн. NaHCO_3 и дважды экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **5**, которое использовали на следующей стадии непосредственно без

дополнительной очистки.

Стадия 4: Синтез Y7

К смеси Y5 (1,0 экв.) и Y6 (1,0 экв.) в ДХМ добавляли по каплям ТЭА (3,0 экв.) и раствор ВТС (0,5 экв.) в ДХМ при -78°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением Y7.

Синтез примера 386:



Стадия 1: Синтез Y2

К раствору Y1 (3,0 г, 16,95 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли по каплям *t*-BuONO (2,10 г, 20,34 ммоль) и TMSN₃ (2,34 г, 20,34 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того как ТСХ указывала на полное израсходование исходного материала, раствор Y2 в MeCN использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 2: Синтез Y4

К смеси Y3 (3,15 г, 20,34 ммоль), аскорбата натрия (810 мг, 4,07 ммоль) и CuSO₄ (650 мг, 4,07 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли по каплям смесь Y2 в MeCN (30 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи в атмосфере N₂. Затем смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали EtOAc (40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали

и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюировали PE/EtOAc=от 100:0 до 3:2) с получением чистого **Y4** (2,3 г, выход 37,80 %). ЖХМС (ЭИР) m/z: 359 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез Y5

К раствору **Y4** (80 мг, 0,223 ммоль) в ДХМ (6 мл) по каплям добавляли ТФУ (2 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Затем смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (4 мл), нейтрализовали водн. NaHCO₃ до pH=8. Смесь дважды экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного **Y5** (55 мг, выход 96,49 %), который использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭИР) m/z: 259 (M+H)⁺.

Стадия 4: Синтез примера 386

К смеси **Y5** (55 мг, 0,212 ммоль) и **Y6** (46 мг, 0,212 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли по каплям ТЭА (64 мг, 0,636 ммоль) и раствор ВТС (31 мг, 0,106 ммоль) в ДХМ (1 мл) при -78 °С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением **386** (15 мг, выход 9,74 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭИР) m/z: 500 (M+H)⁺. ¹НЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,43 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 12,0, 3,9 Гц, 2H), 7,69 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,52–4,47 (м, 1H), 4,44–4,36 (м, 1H), 4,29 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 3,82 (д, J = 12,8 Гц, 1H), 3,71 (т, J = 11,1 Гц, 1H), 3,18–3,08 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,68–2,62 (м, 1H), 2,57–2,51 (м, 1H), 2,38–2,31 (м, 1H), 2,30–2,19 (м, 1H), 0,99–0,91 (м, 2H), 0,83–0,76 (м, 2H).

Типичные соединения, выбранные из вышеперечисленных, тестировали в анализе транспорта изолейцина, описанном в примере 1. Результаты приведены на фиг. 2 и фиг. 3.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все патенты США и опубликованные патентные заявки США, цитируемые в данном документе, настоящим включены посредством ссылки.

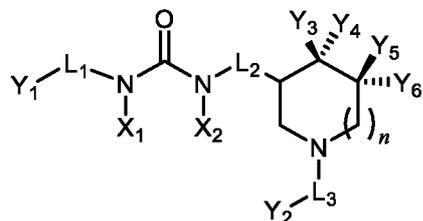
ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалисты в данной области техники распознают или смогут установить,

используя не более чем рутинные эксперименты, множество эквивалентов конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения, описанным в данном документе. Предусмотрено, что такие эквиваленты охватываются прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения:

1. Соединение формулы (I):



где:

n представляет собой 0, 1 или 2;

L_1 отсутствует или выбран из –алкил–, –гидроксиалкил–, –циклоалкил– и –гетероарил– CH_2 –;

L_2 отсутствует или является – CH_2 –;

L_3 отсутствует или является – $C(O)$ –;

X_1 и X_2 независимо выбраны из –H, алкила, галогеналкила, циклоалкила, алкилциклоалкила и гетероциклила; при условии, что X_1 и X_2 оба не представляют собой –H;

Y_1 выбран из арила и гетероарила;

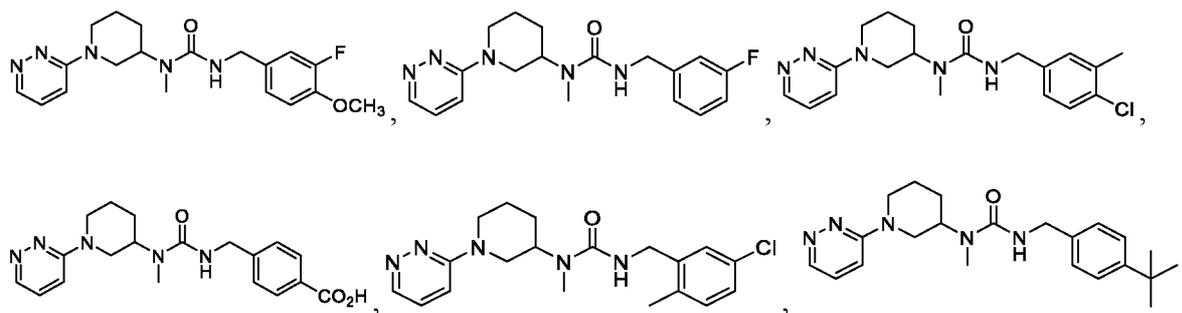
Y_2 выбран из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, – $NH(Y_2')$ и – $N(Y_2'')$);

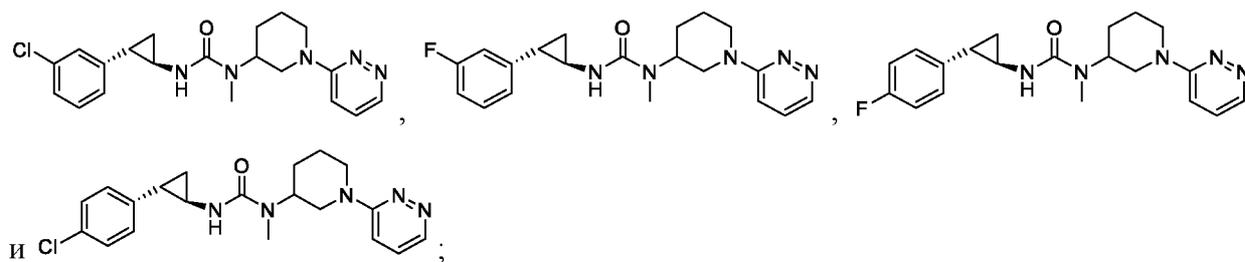
Y_2' выбран из –H, –OH, алкила, алкокси, алкоксиалкила, гидроксиалкила и циклоалкила;

каждый Y_2'' независимо представляет собой алкил, или оба случая, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5 или 6-членный гетероциклил; и

Y_3 , Y_4 , Y_5 и Y_6 независимо выбраны из –H, –OH, галогенида, алкила, галогеналкила и алкокси; при условии, что Y_3 и Y_4 или Y_5 и Y_6 оба не представляют собой –OH;

при условии, что когда L_3 представляет собой – $C(O)$ –, то Y_2 не представляет собой арил; и соединение не выбрано из:



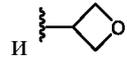


или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где Y_2' выбран из $-H$, $-OH$, алкила, алкокси, алкоксиалкила и циклоалкила.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где один из X_1 и X_2 представляет собой $-H$, а другой из X_1 и X_2 выбран из C_1 - C_4 алкила, галогеналкила, циклоалкила, алкилциклоалкила и гетероциклила.

4. Соединение по п. 3, где один из X_1 и X_2 представляет собой $-H$; и другой из X_1 и X_2

выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, ,  и .

5. Соединение по п. 4, где X_1 представляет собой $-H$; и X_2 представляет собой $-CH_3$.

6. Соединение по п. 4, где X_2 представляет собой $-H$; и X_1 представляет собой $-CH_3$.

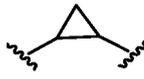
7. Соединение по п. 4, где X_1 представляет собой $-H$; и X_2 представляет собой .

8. Соединение по п. 4, где X_2 представляет собой $-H$; и X_1 представляет собой .

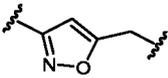
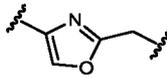
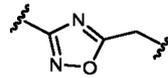
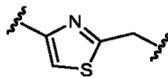
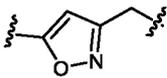
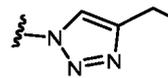
9. Соединение по любому из пп. 1-8, где L_1 отсутствует.

10. Соединение по любому из пп. 1-8, где L_1 выбран из $-алкил-$, $-гидроксиалкил-$, $-циклоалкил-$ и $-гетероарил-CH_2-$.

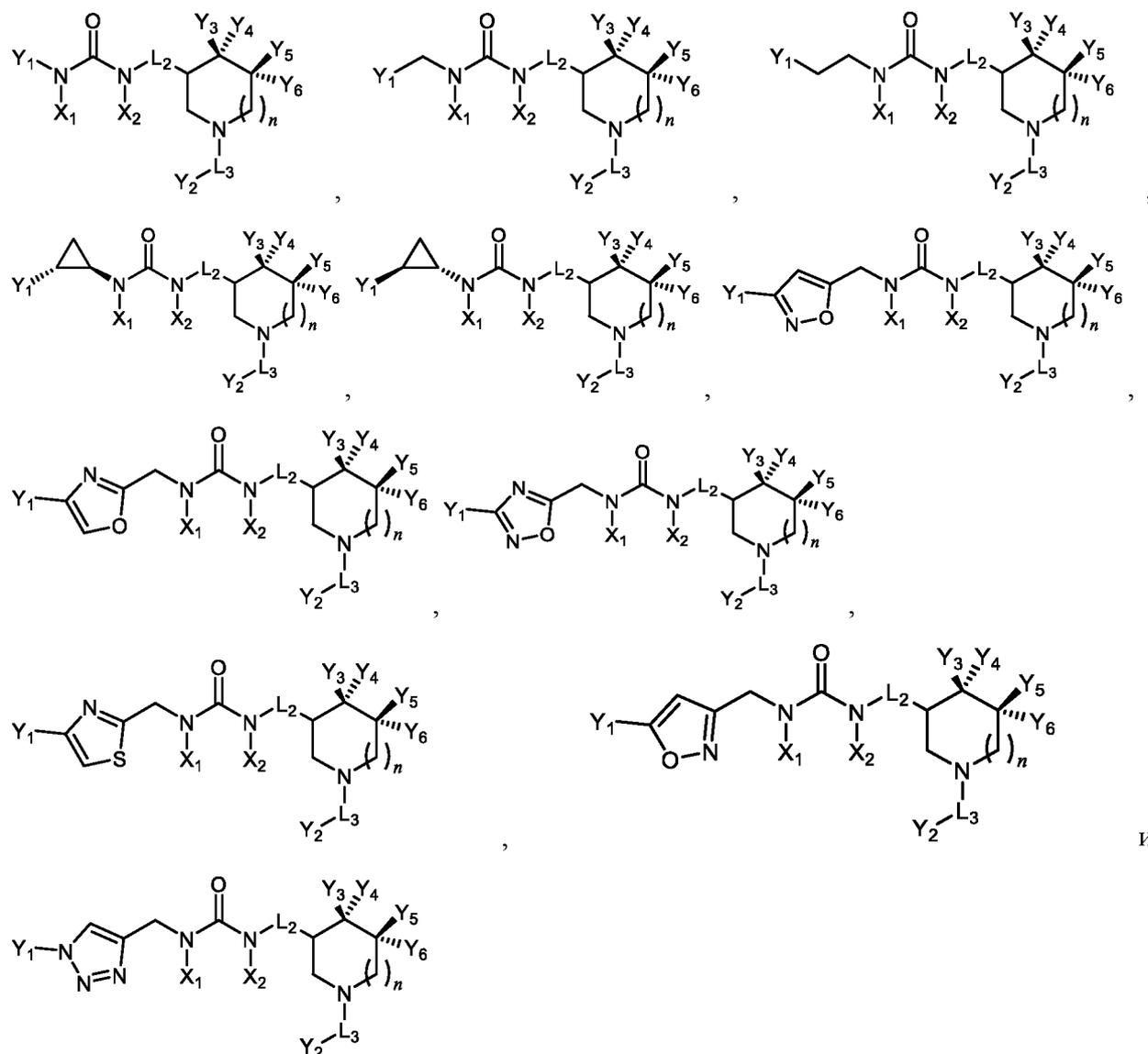
11. Соединение по п. 10, где L_1 выбран из $-CH_2-$, $-C(H)(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$ и $-C(H)(OH)CH_2-$.

12. Соединение по п. 10, где L_1 представляет собой 

13. Соединение по п. 12, где L_1 выбран из  и 

14. Соединение по п. 10, где L_1 выбран из , , , ,  и 

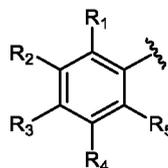
15. Соединение по любому из п. 1, п. 2 и пп. 9–14, имеющее структуру, выбранную из:



16. Соединение по любому из пп. 1–15, где Y_1 представляет собой незамещенный арил.

17. Соединение по п. 16, где Y_1 выбран из незамещенного фенила и незамещенного нафтила.

18. Соединение по любому из пп. 1–15, где Y_1 представляет собой замещенный арил.

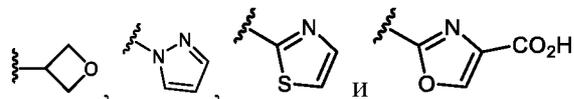


19. Соединение по п. 18, где Y_1 представляет собой

R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; при условии, что один из R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 не представляет собой $-H$.

20. Соединение по п. 19, где R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо выбраны из $-H, -F, -Cl, -Br,$

$-CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -CHF_2, -CF_2CH_3, -OCH_3, -OCF_3, -OCHF_2,$

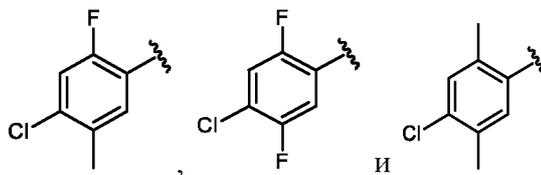


21. Соединение по п. 19, где R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 независимо выбраны из $-H, -F, -Cl, -Br,$

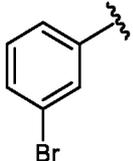
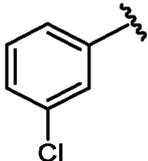
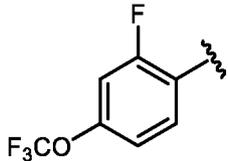
$-CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -OCF_3$ и .

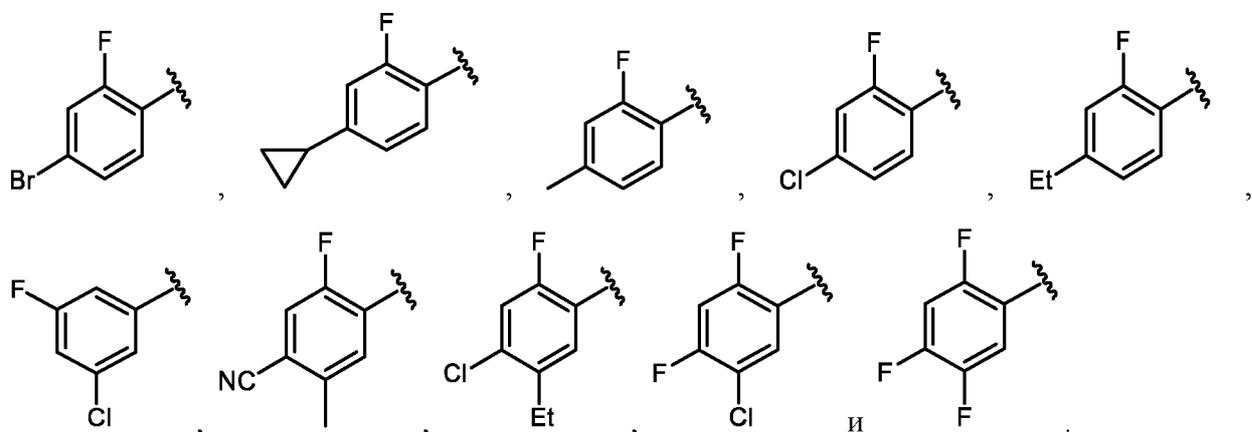
22. Соединение по любому из пп. 19–21, где два из R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 не представляют собой $-H$.

23. Соединение по любому из пп. 19–21, где три из R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 не представляют собой $-H$.

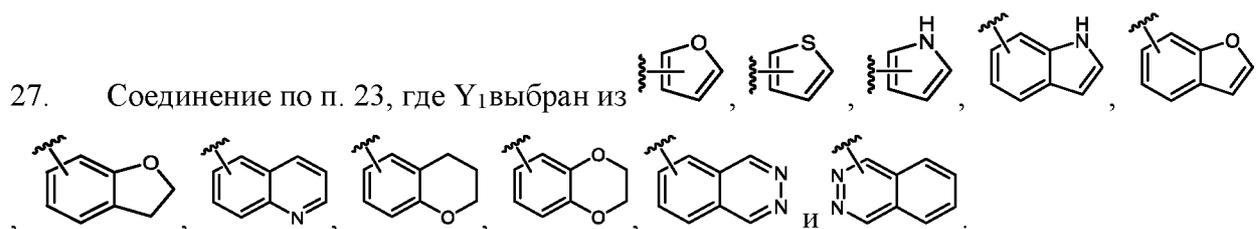


24. Соединение по п. 19, где Y_1 выбран из

25. Соединение по п. 19, где Y_1 выбран из , , ,

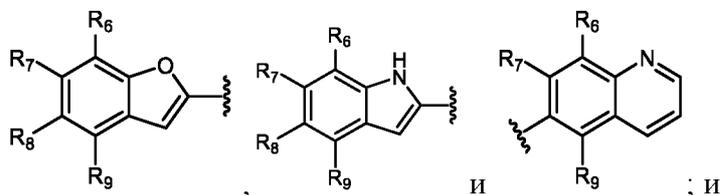


26. Соединение по любому из пп. 1–15, где Y_1 представляет собой незамещенный гетероарил.



28. Соединение по любому из пп. 1–15, где Y_1 представляет собой замещенный гетероарил.

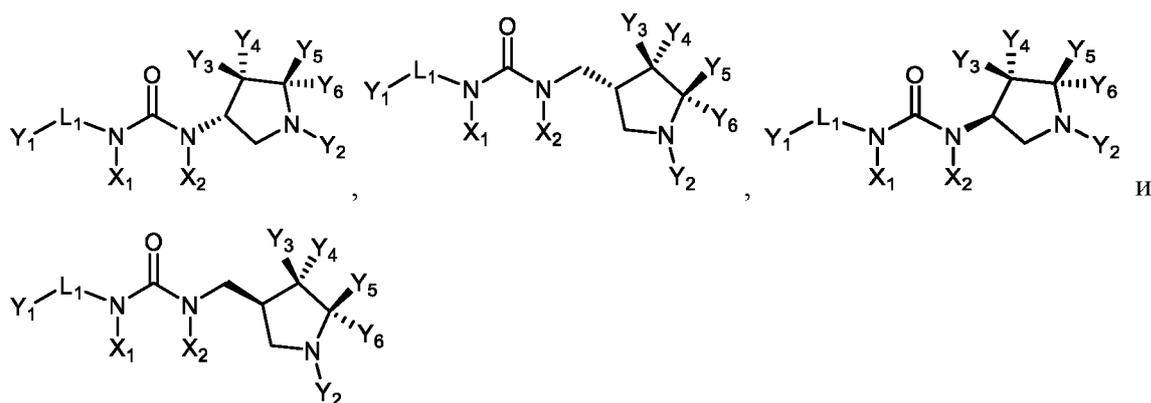
29. Соединение по п. 28, где Y_1 выбран из



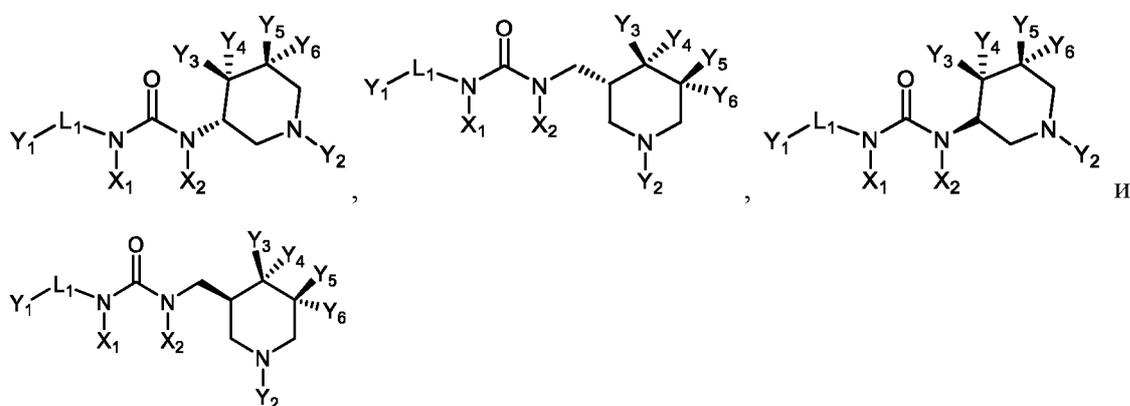
в каждом случае R_6 , R_7 , R_8 и R_9 независимо выбраны $-H$, галогена, $-CN$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, арила и гетероарила; при условии, что по меньшей мере один из R_6 , R_7 , R_8 и R_9 не представляет собой $-H$.

30. Соединение по любому одному из пп. 1–29, где L_2 отсутствует.

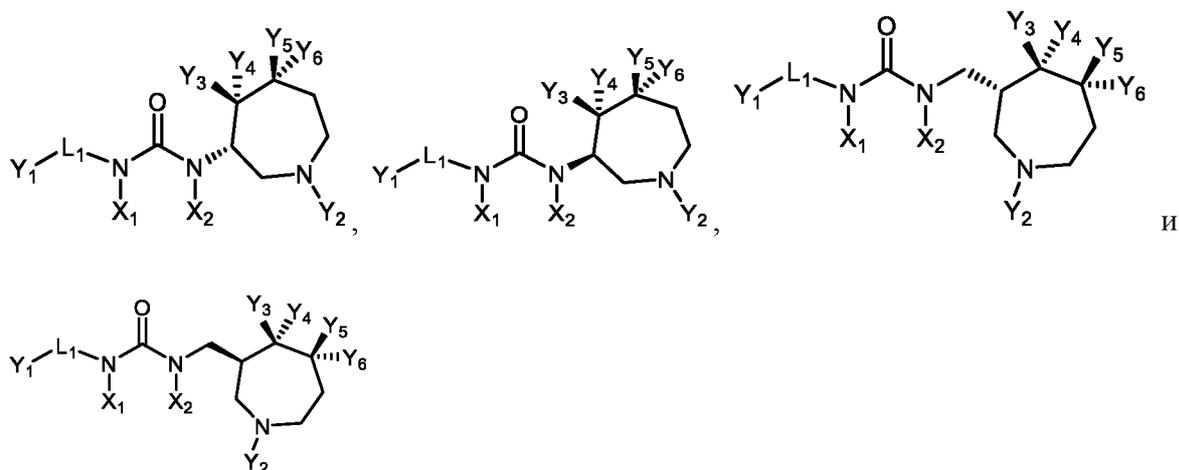
31. Соединение по любому одному из пп. 1–29, где L_2 представляет собой $-\text{CH}_2-$.
32. Соединение по любому одному из пп. 1–31, где L_3 отсутствует.
33. Соединение по любому одному из пп. 1–31, где L_3 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$.
34. Соединение по любому одному из пп. 1–33, где n представляет собой 0.
35. Соединение по любому одному из пп. 1–33, где n представляет собой 1.
36. Соединение по любому одному из пп. 1–33, где n представляет собой 2.
37. Соединение по любому одному из п. 1, п. 32 и п. 34, имеющее структуру, выбранную из:



38. Соединение по любому одному из п. 1, п. 32, и п. 35, имеющее структуру, выбранную из:

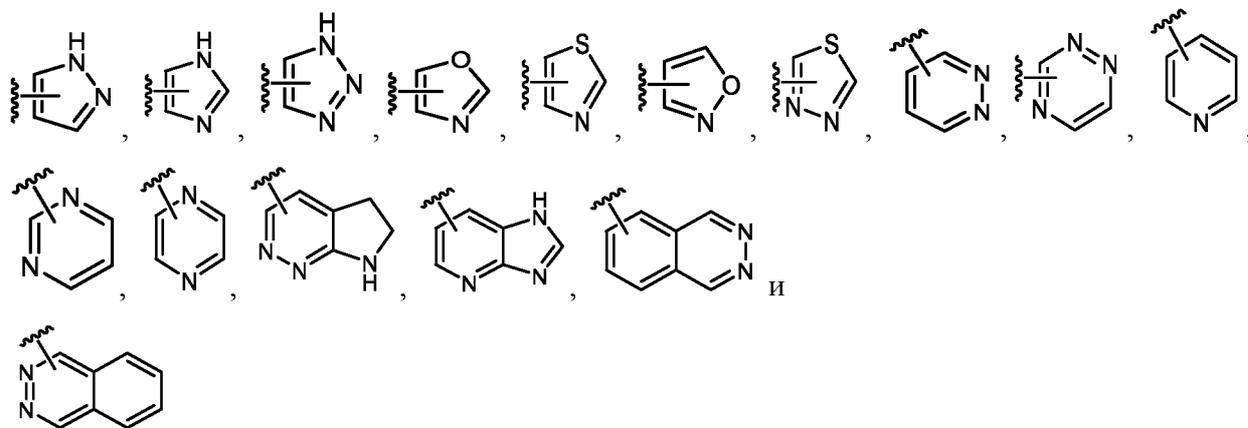


39. Соединение по любому одному из п. 1, п. 32, и п. 36, имеющее структуру, выбранную из:

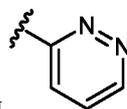


40. Соединение по любому одному из пп. 37–39, где Y₂ представляет собой незамещенный гетероарил

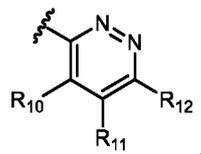
41. Соединение по п. 40, где Y₂ выбран из



42. Соединение по п. 41, где Y₂ представляет собой



43. Соединение по любому одному из пп. 37–39, где Y₂ представляет собой незамещенный гетероарил



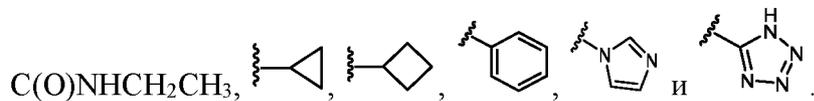
44. Соединение по п. 43, где Y_2 представляет собой

R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкила, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$, $-CO_2R_{15}$ и $-C(O)NHSO_2R_{15}$; при условии, что по меньшей мере один из R_{10} , R_{11} и R_{12} не представляет собой $-H$; и

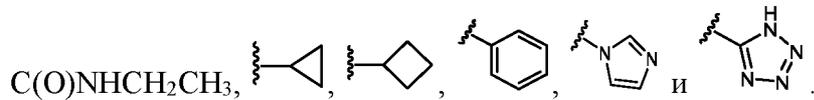
в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

45. Соединение по п. 44, где R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHAc$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHSO_2CH_3$, $-C(O)NHSO_2CH_2CH_3$, $-CO_2H$, фенила, циклопропила, циклобутила, имидазолила и тетразолила.

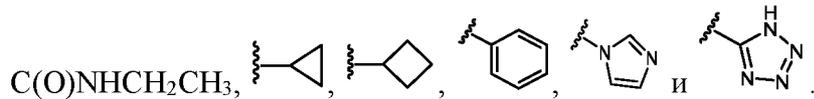
46. Соединение по п. 45, где каждый из R_{10} и R_{12} представляет собой $-H$; и R_{11} выбран из $-CN$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHAc$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$,

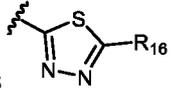
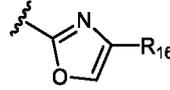


47. Соединение по п. 45, где каждый из R_{11} и R_{12} представляет собой $-H$; и R_{10} выбран из $-CN$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHAc$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$,



48. Соединение по п. 45, где каждый из R_{10} и R_{11} представляет собой $-H$; и R_{12} выбран из $-CN$, $-CF_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHAc$, $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$,



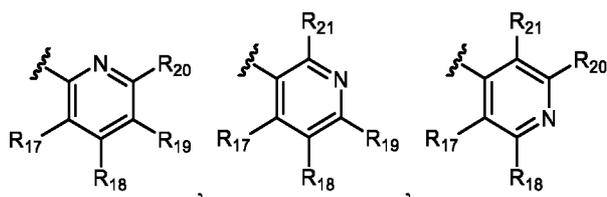
49. Соединение по п. 43, где Y_2 выбран из  и .

R_{16} в каждом случае независимо выбран из галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-$

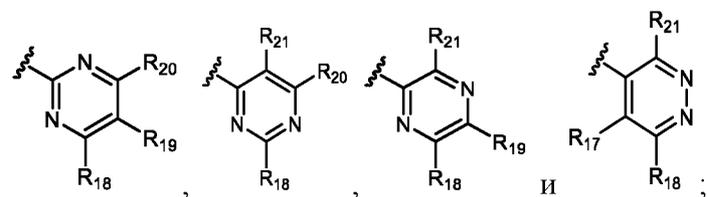
ОАс, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкила, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$, $-CO_2R_{15}$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

50. Соединение по п. 49, где R_{16} выбран из $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C(O)NH_2$, $-CO_2CH_2CH_3$ и



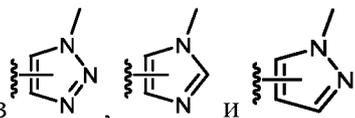
51. Соединение по п. 43, где Y_2 выбран из



в каждом случае R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкила, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; при условии, что по меньшей мере один из R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} не представляет собой $-H$; и

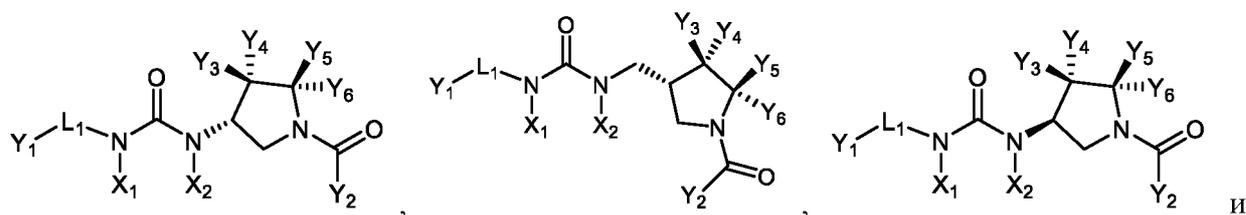
в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

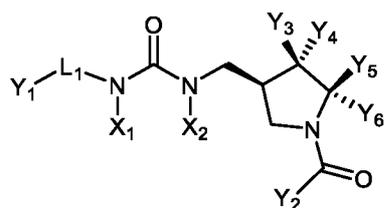
52. Соединение по п. 51, где R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} независимо выбраны из $-H$, $-CN$, $-CH_3$ и $-OCH_3$.



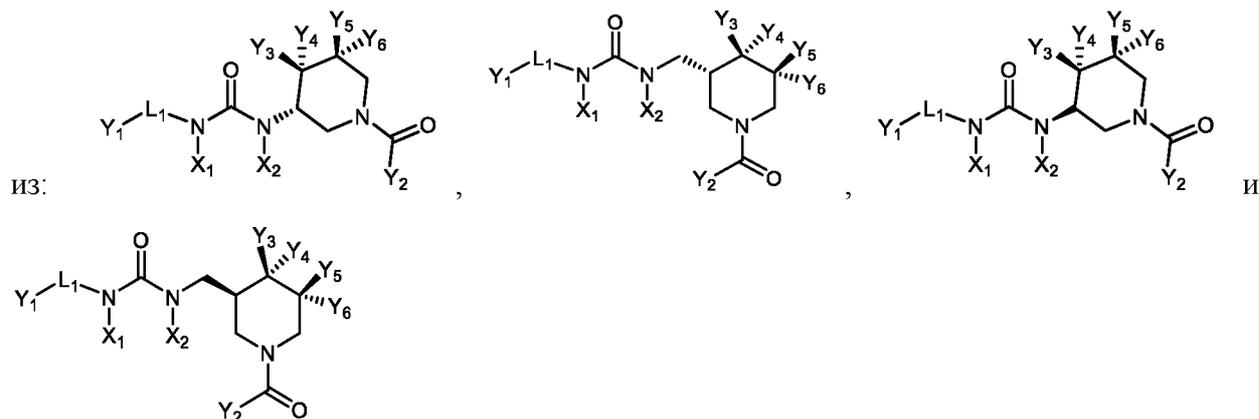
53. Соединение по п. 43, где Y_2 выбран из

54. Соединение по любому одному из п. 1, п. 33 и п. 34, имеющее структуру, выбранную из:

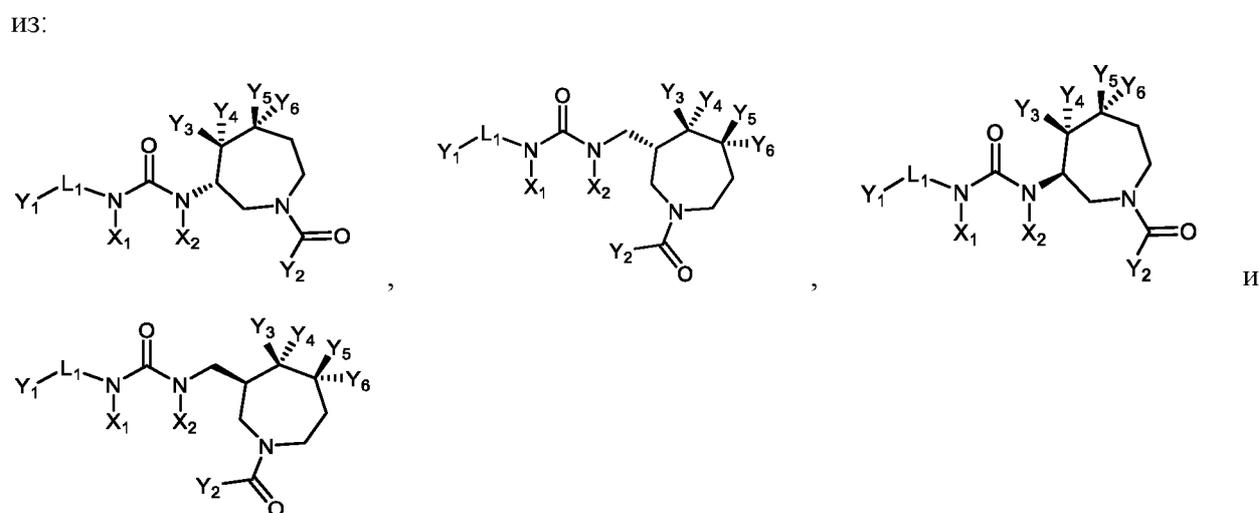




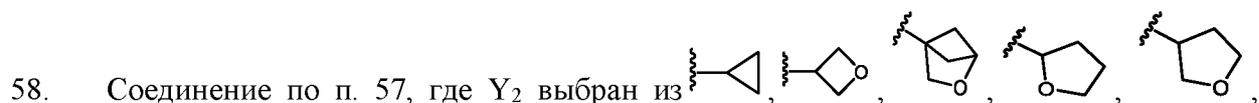
55. Соединение по любому одному из п. 1, п. 33 и п. 35, имеющее структуру, выбранную

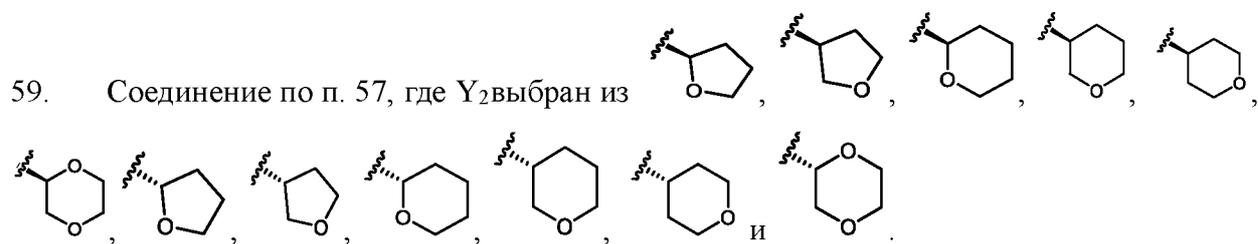
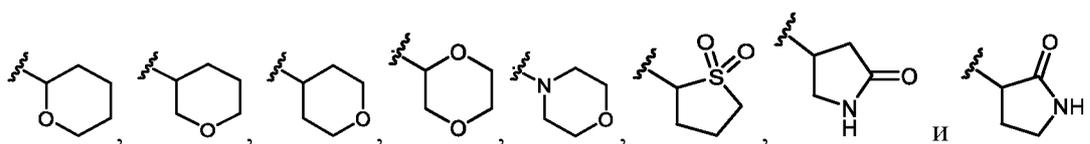


56. Соединение по любому одному из п. 1, п. 33 и п. 36, имеющее структуру, выбранную

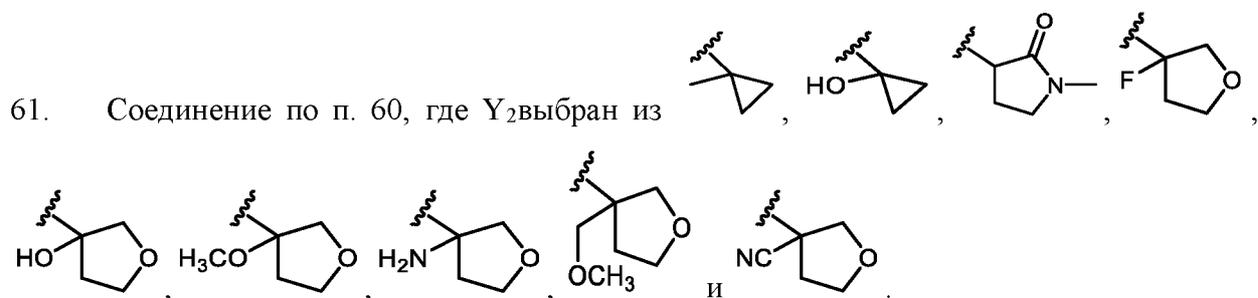


57. Соединение по любому из пп. 54–56, где Y₂ представляет собой незамещенный циклоалкил или гетероцикл.





60. Соединение по любому одному из пп. 54–56, где Y_2 представляет собой замещенный циклоалкил или гетероцикл.



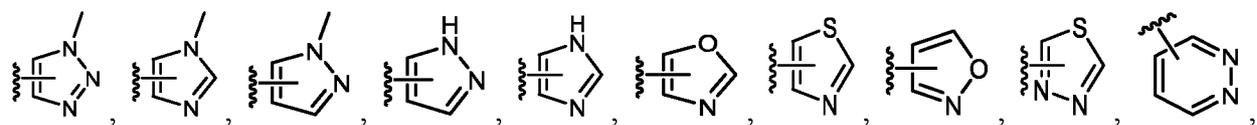
62. Соединение по любому одному из пп. 54–56, где Y_2 выбран из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила и гидроксильного алкила.

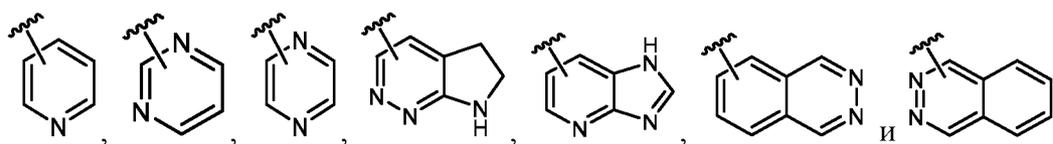
63. Соединение по п. 62, где Y_2 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-C(H)(CH_3)CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, и $-CH_2OCH_3$.

64. Соединение по п. 63, где Y_2 выбран из $-CH_2OH$ и $-CH_2CH_2OH$.

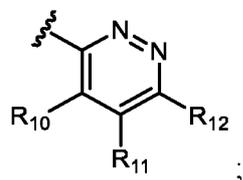
65. Соединение по любому одному из пп. 54–56, где Y_2 представляет собой гетероарил.

66. Соединение по п. 65, где Y_2 выбран из





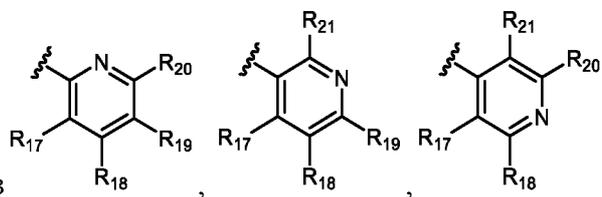
67. Соединение по п. 65, где Y_2 представляет собой



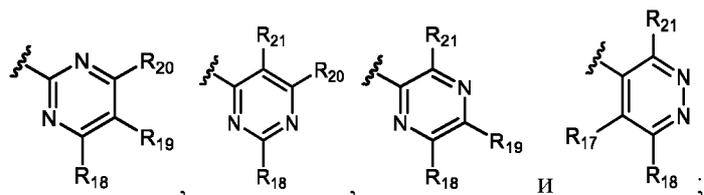
R_{10} , R_{11} и R_{12} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкил, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

68. Соединение по п. 67, где по меньшей мере один из R_{10} , R_{11} и R_{12} не представляет собой $-H$.



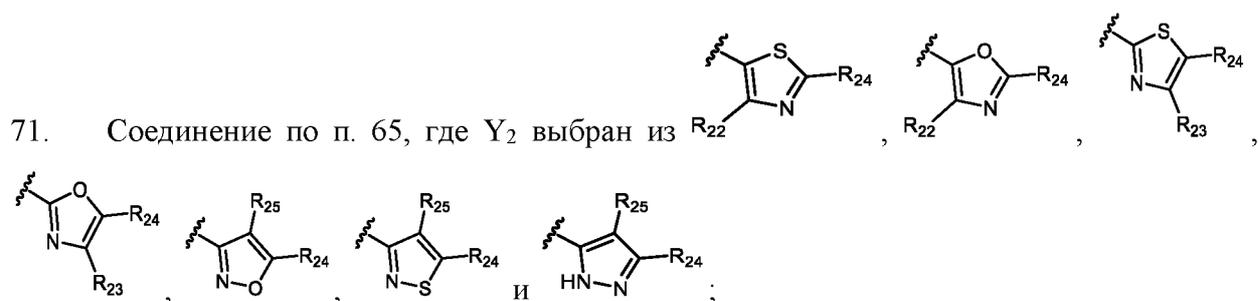
69. Соединение по п. 65, где Y_2 выбран из



В каждом случае R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} независимо выбран из $-H$, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкил, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

70. Соединение по п. 69, где по меньшей мере один из R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} и R_{21} не представляет собой $-H$.



в каждом случае R_{22} , R_{23} , R_{24} , и R_{25} независимо выбраны из $-H$, галогена, $-CN$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OAc$, $-NHAc$, алкила, галогеналкила, гидроксипалкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиламиноциклоалкил, арила, гетероарила, $-C(O)NR_{13}R_{14}$ и $-CO_2R_{15}$; и

в каждом случае R_{13} , R_{14} и R_{15} независимо выбраны из $-H$, алкила, арила и гетероарила.

72. Соединение по п. 71, где в каждом случае R_{22} , R_{23} , R_{24} и R_{25} независимо выбраны из $-H$ и $-CH_3$.

73. Соединение по любому из пп. 54–56, где Y_2 представляет собой $-NH(Y_2')$ или Y_2 представляет собой $-N(Y_2'')$.

74. Соединение по п. 73, где Y_2' выбран из $-H$, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ и .

75. Соединение по п. 73, где Y_2'' представляет собой $-CH_3$.

76. Соединение по п. 73, где оба Y_2'' вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют морфолинил.

77. Соединение по любому из пп. 54–56, где Y_2 представляет собой $-NH(Y_2')$.

78. Соединение по п. 77, где Y_2' выбран из $-H$, алкила, алкокси и гидроксипалкила.

79. Соединение по п. 78, где Y_2' выбран из $-H$, $-OCH_3$, $-CH_3$ и $-CH_2CH_2OH$.

80. Соединение по любому из пп. 1–79, где Y_3 и Y_4 оба представляют собой $-H$ или оба $-F$.

81. Соединение по любому из пп. 1–79, где Y_3 выбран из $-F$, $-CF_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; и Y_4 представляет собой $-H$.

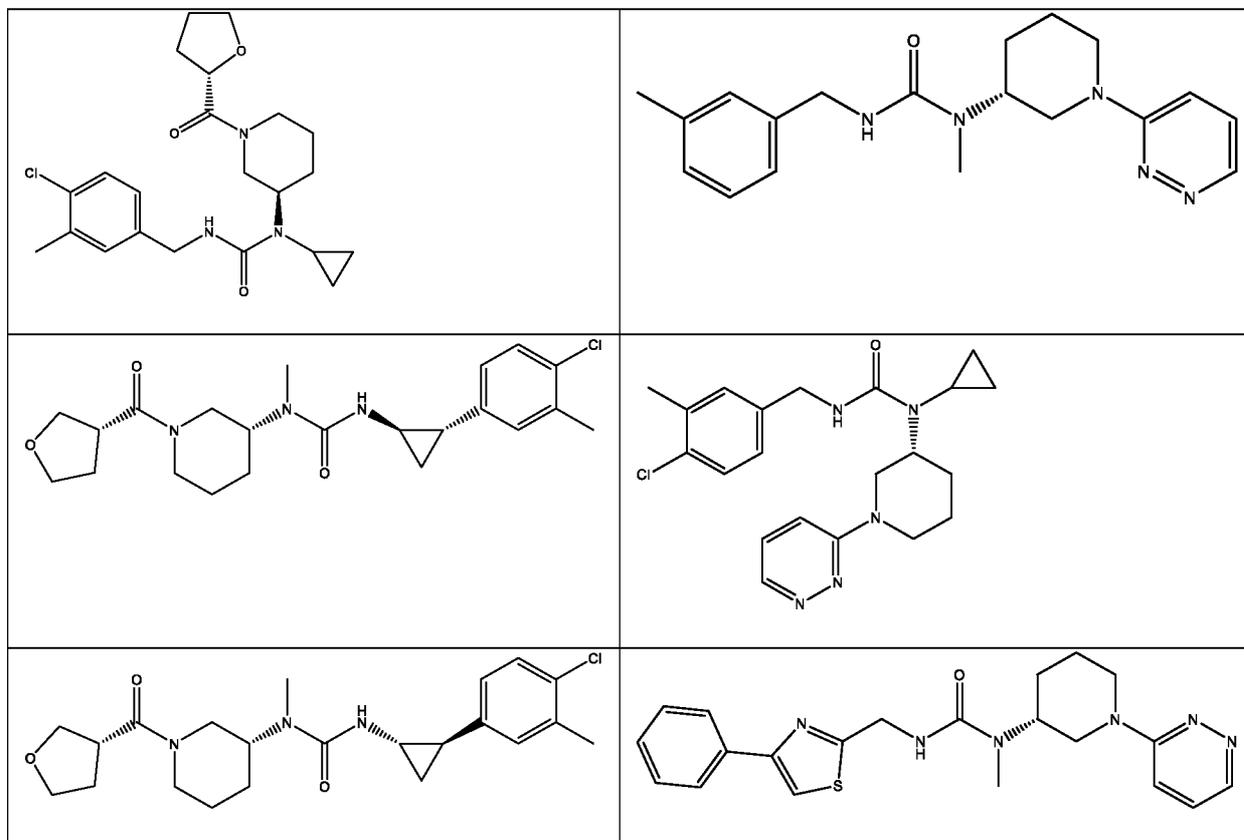
82. Соединение по любому из пп. 1–79, где Y_4 выбран из $-F$, $-CF_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; и Y_3 представляет собой $-H$.

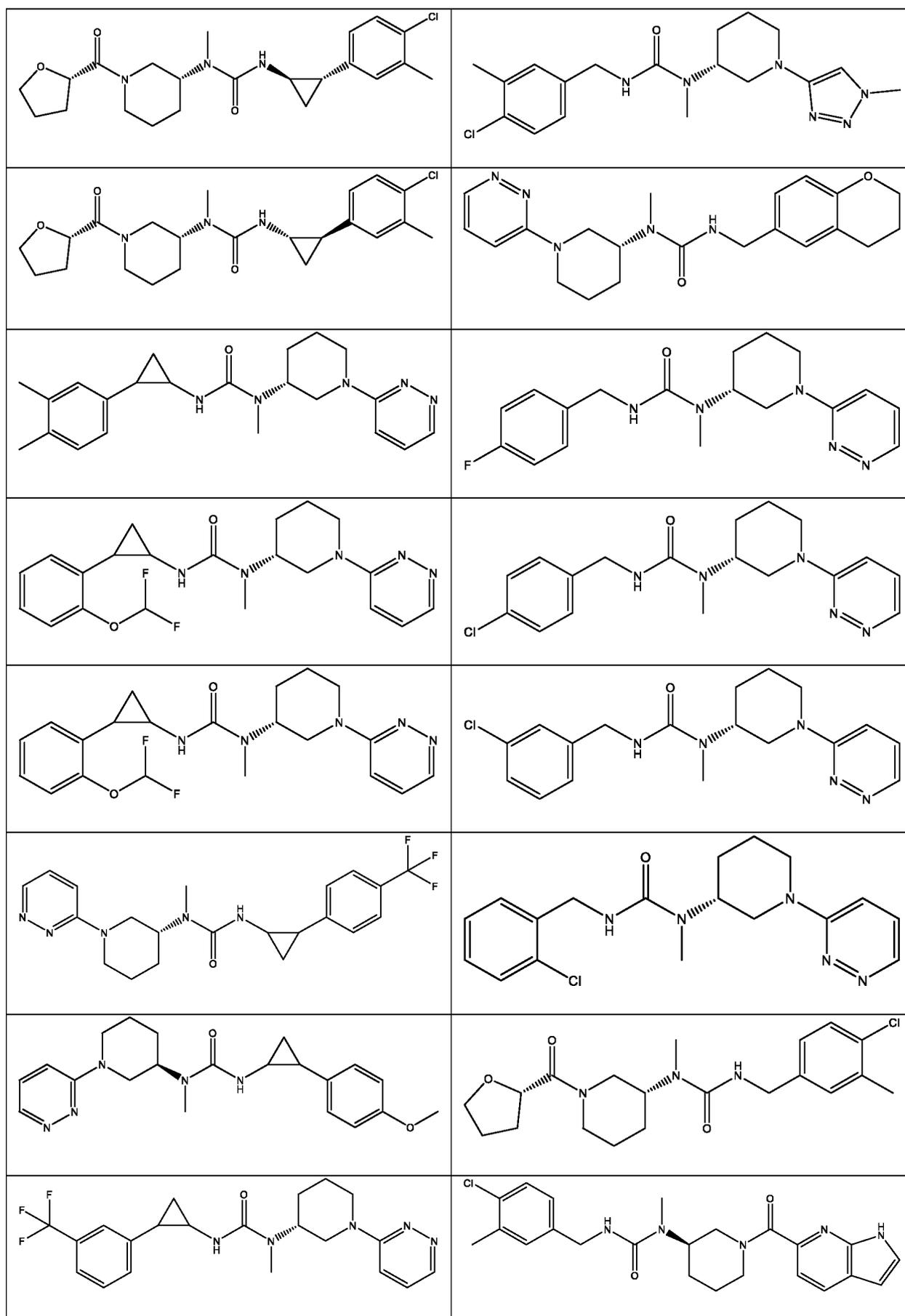
83. Соединение по любому из пп. 1–79, где Y_5 и Y_6 оба представляют собой $-H$ или оба $-F$.

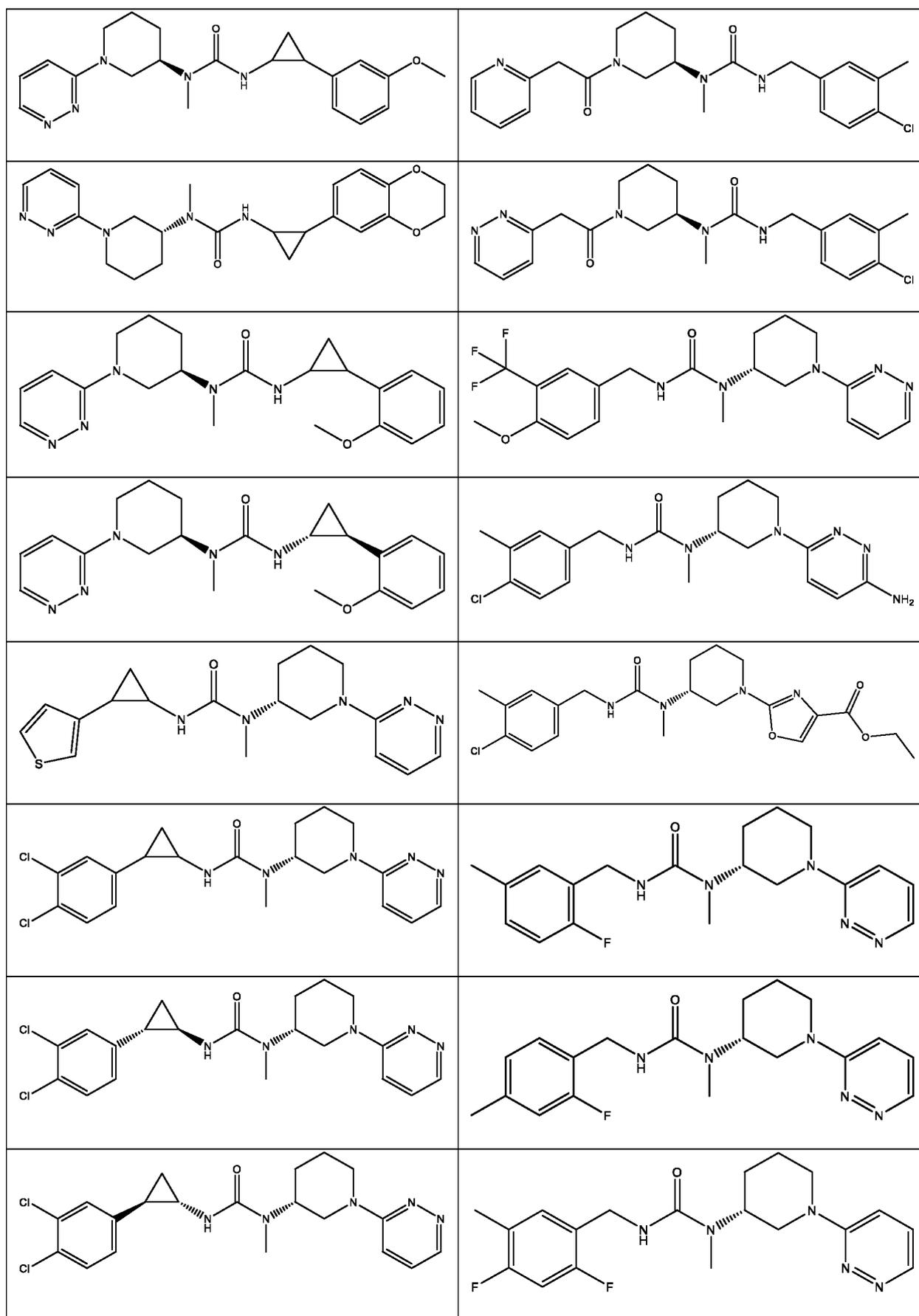
84. Соединение по любому из пп. 1–79, где Y_5 выбран из $-F$, $-CF_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; и Y_6 представляет собой $-H$.

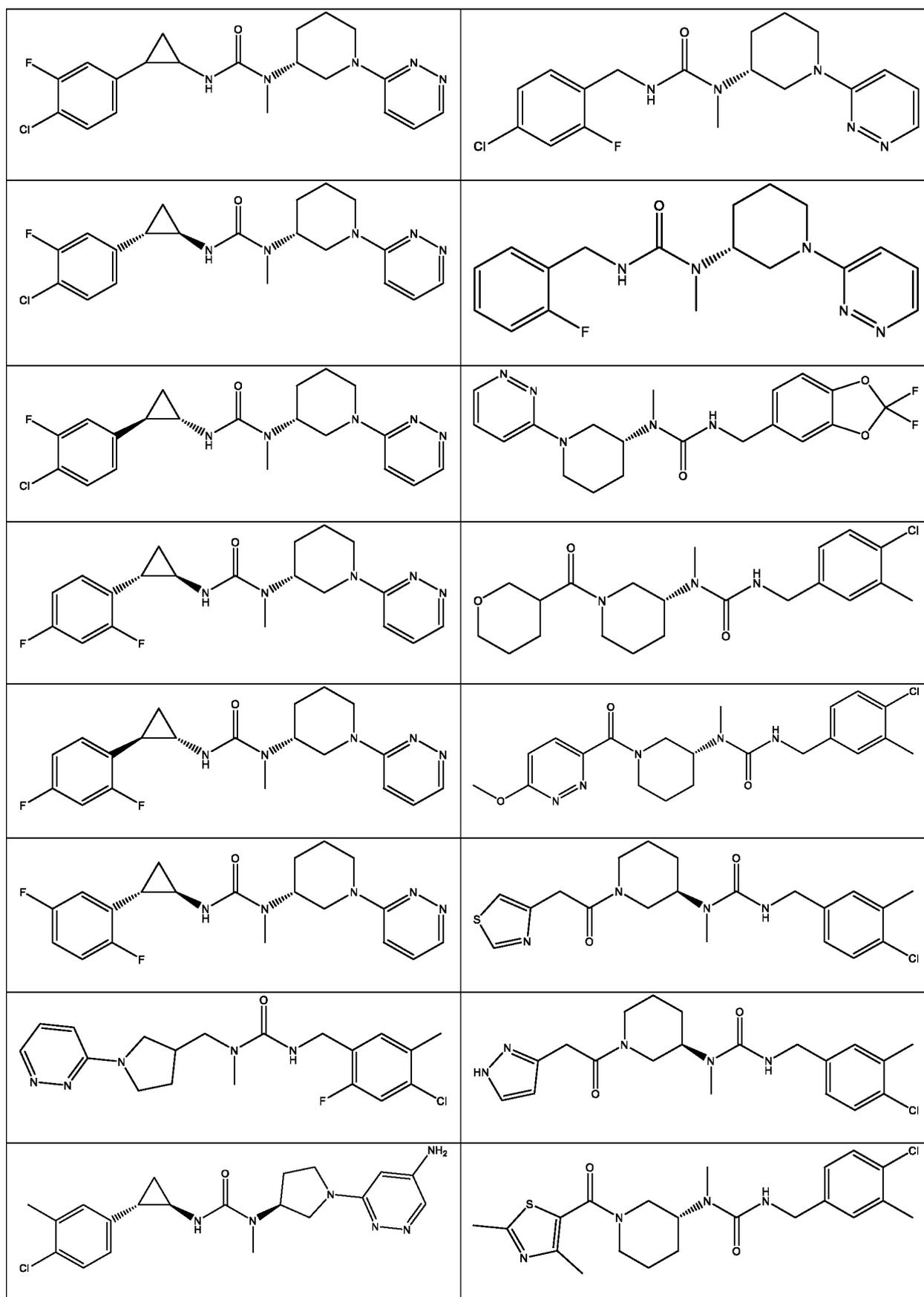
85. Соединение по любому из пп. 1–79, где Y_6 выбран из $-F$, $-CF_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; и Y_5 представляет собой $-H$.

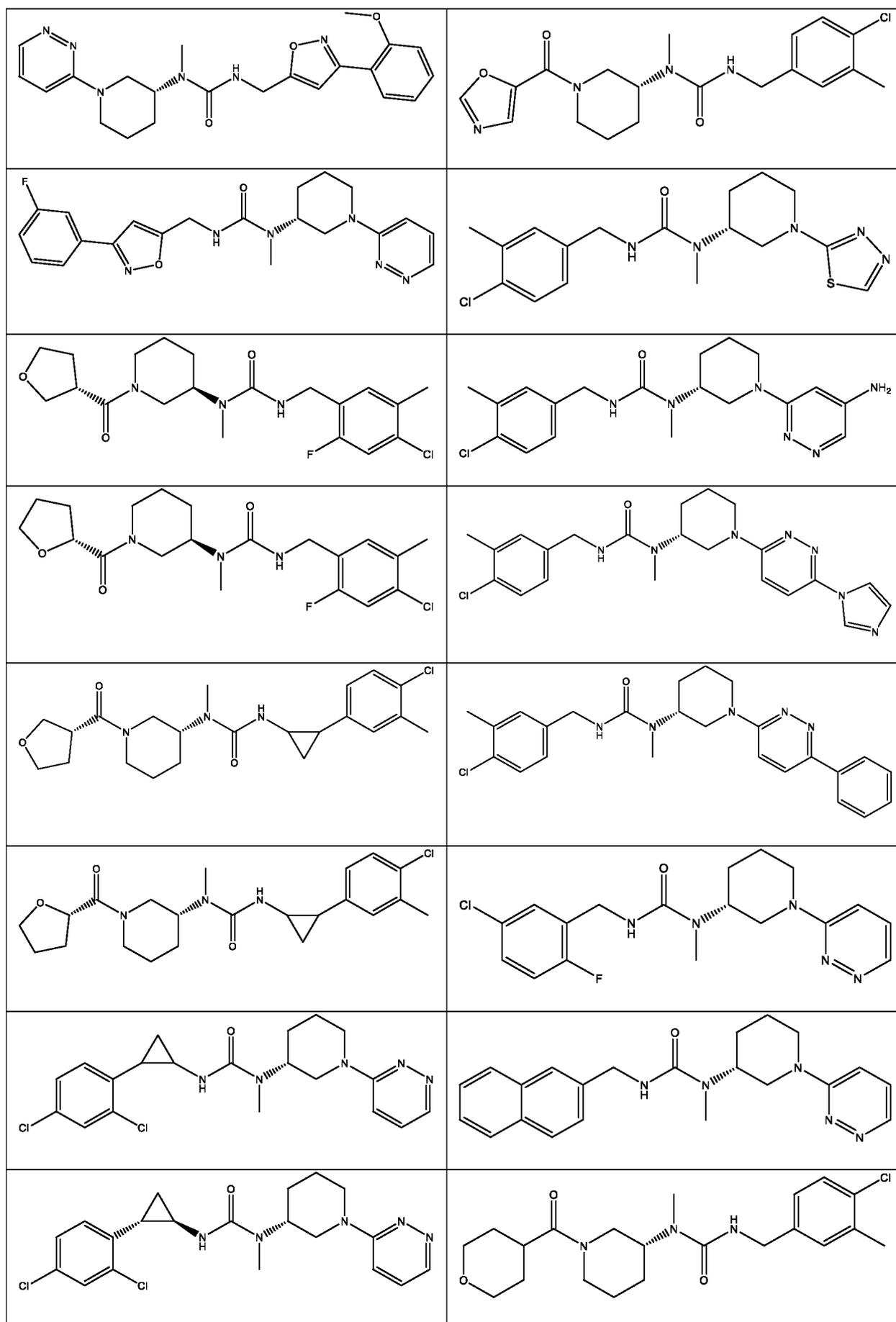
86. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру любого из следующих соединений:

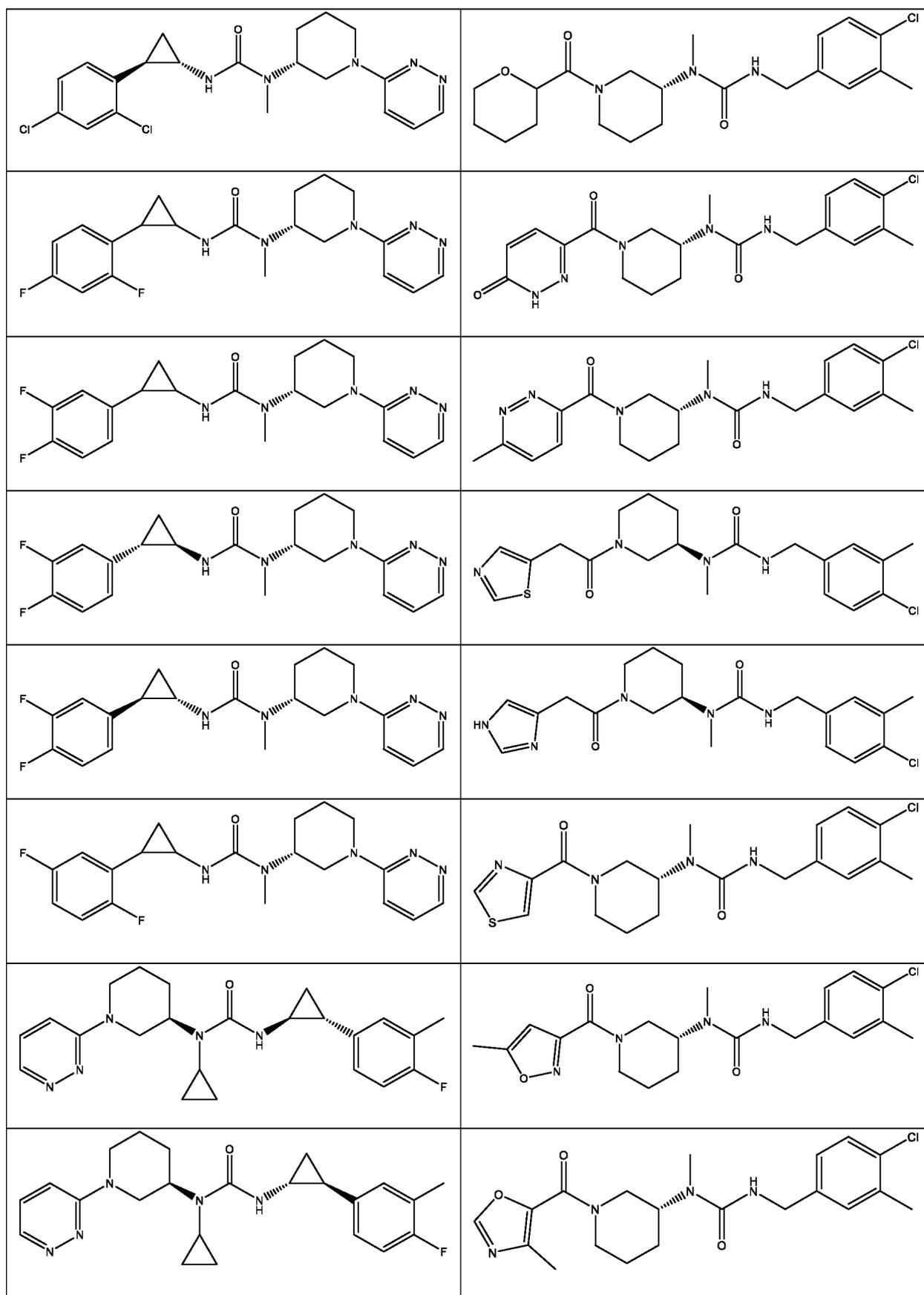


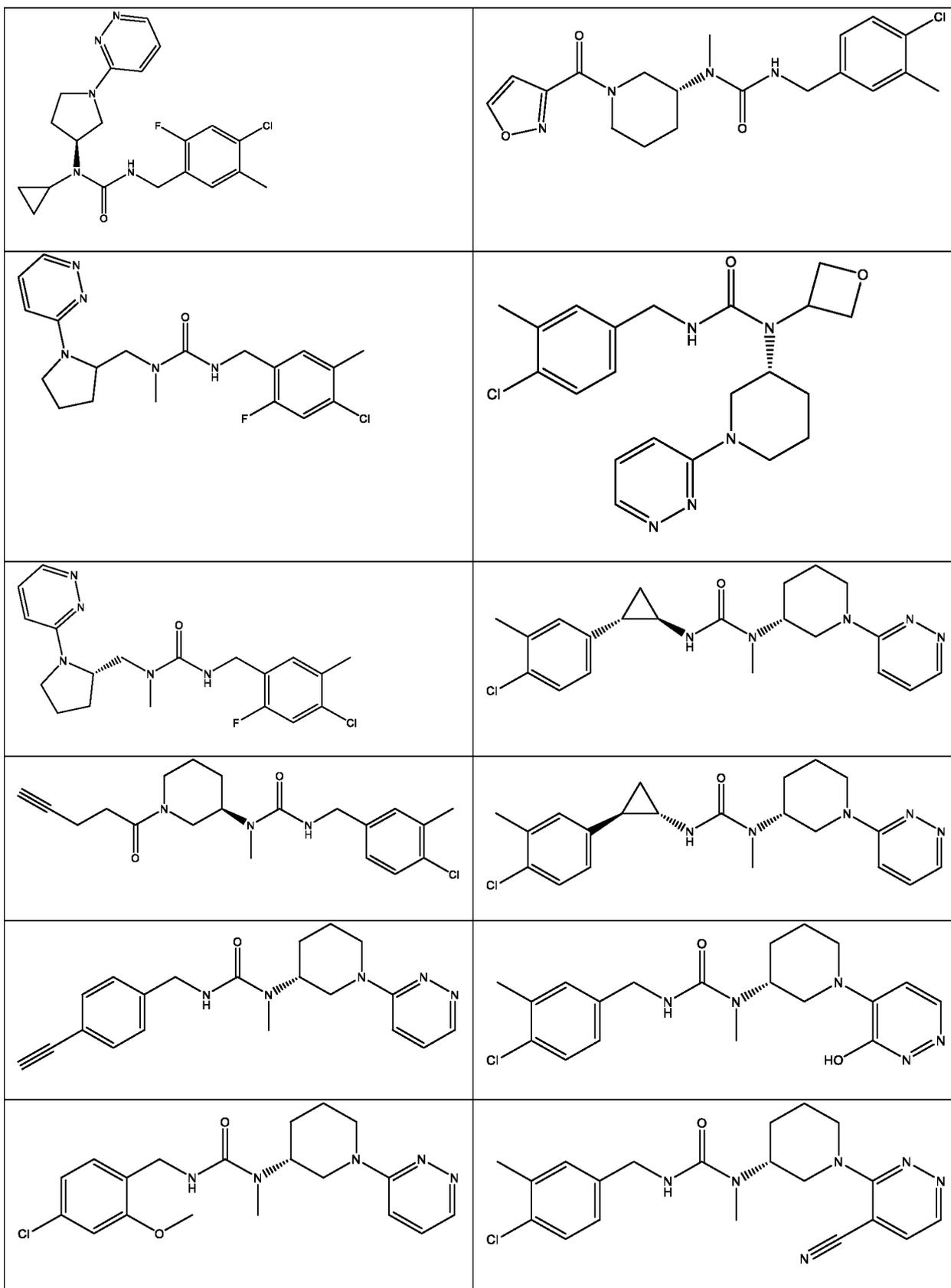


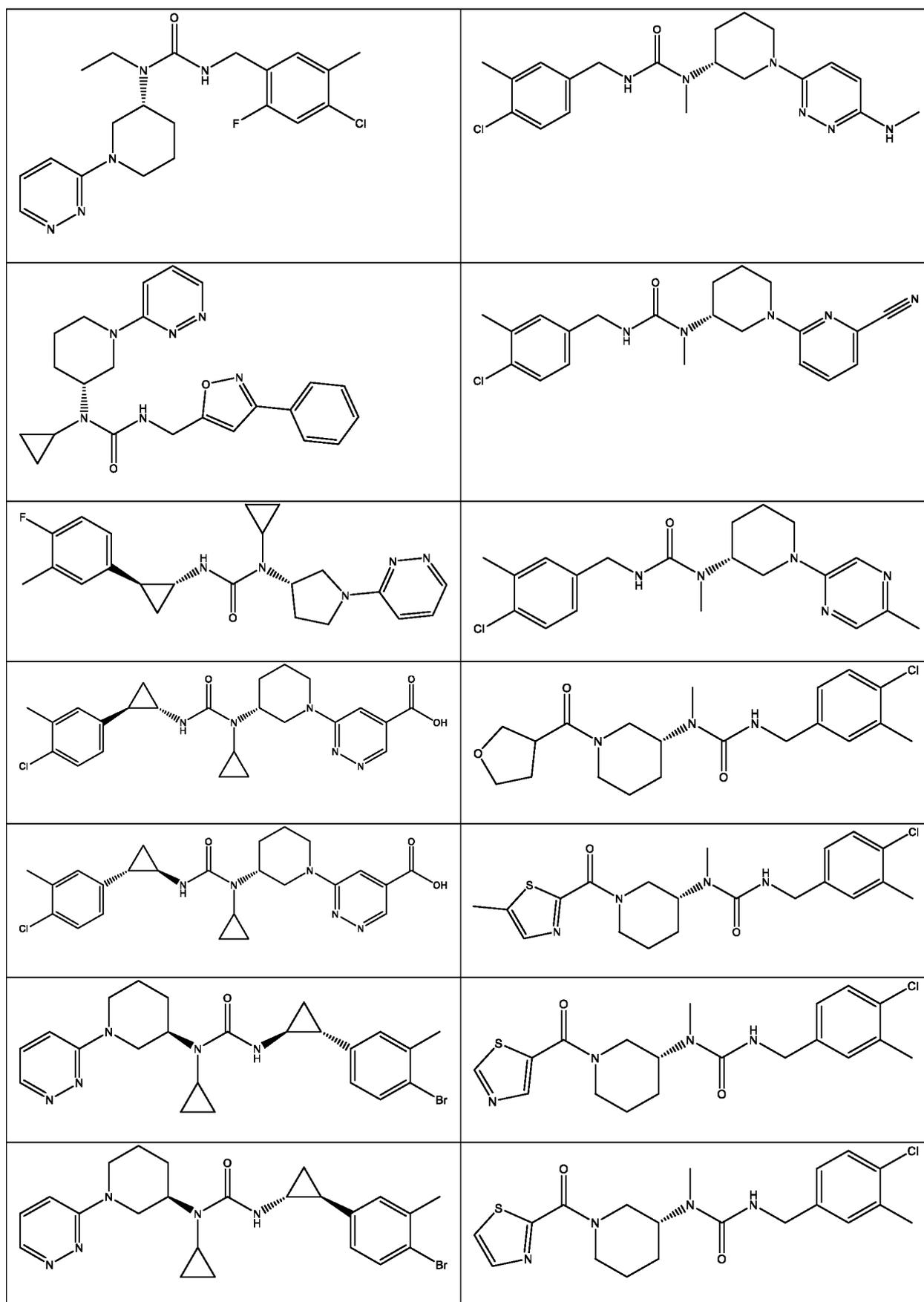


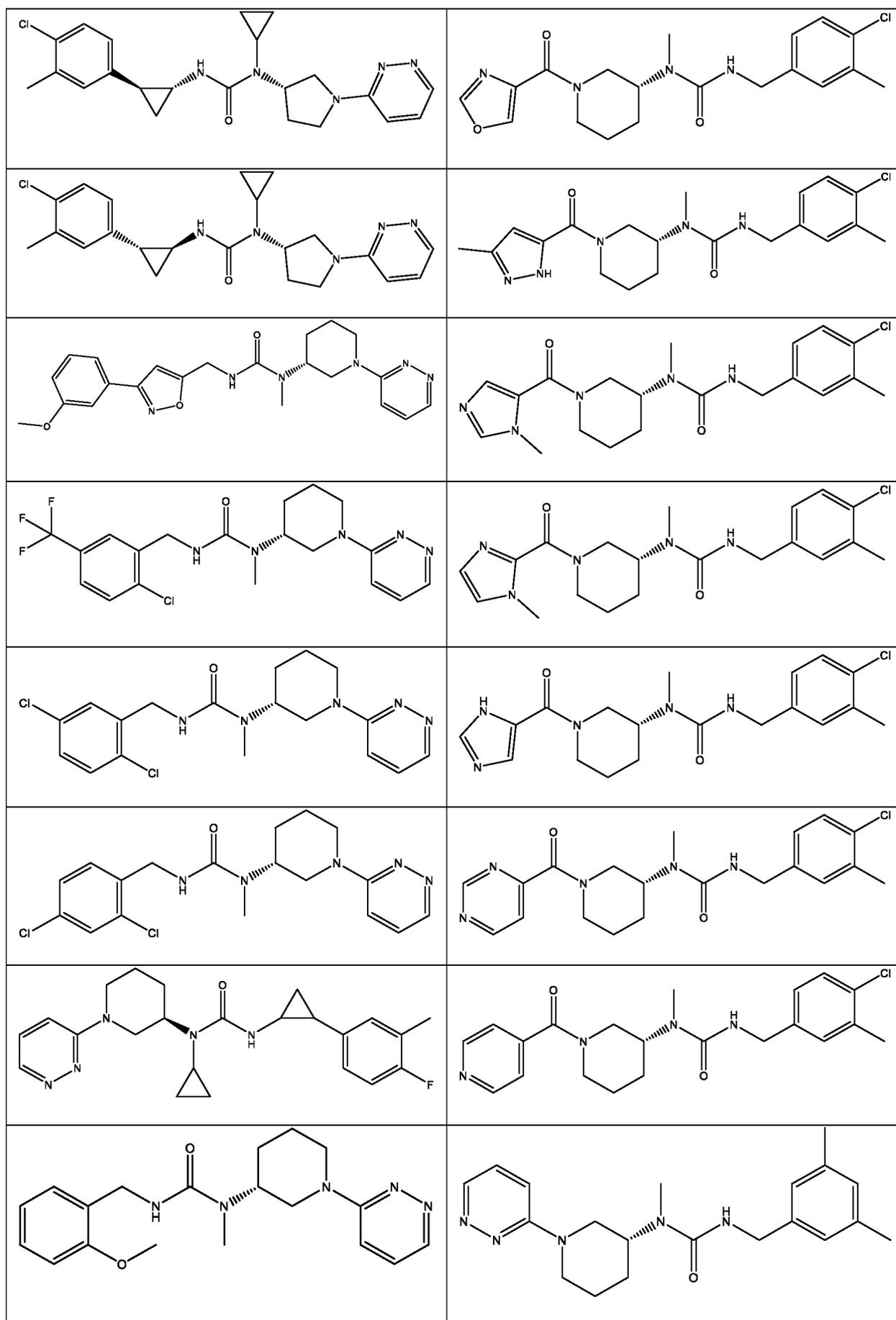


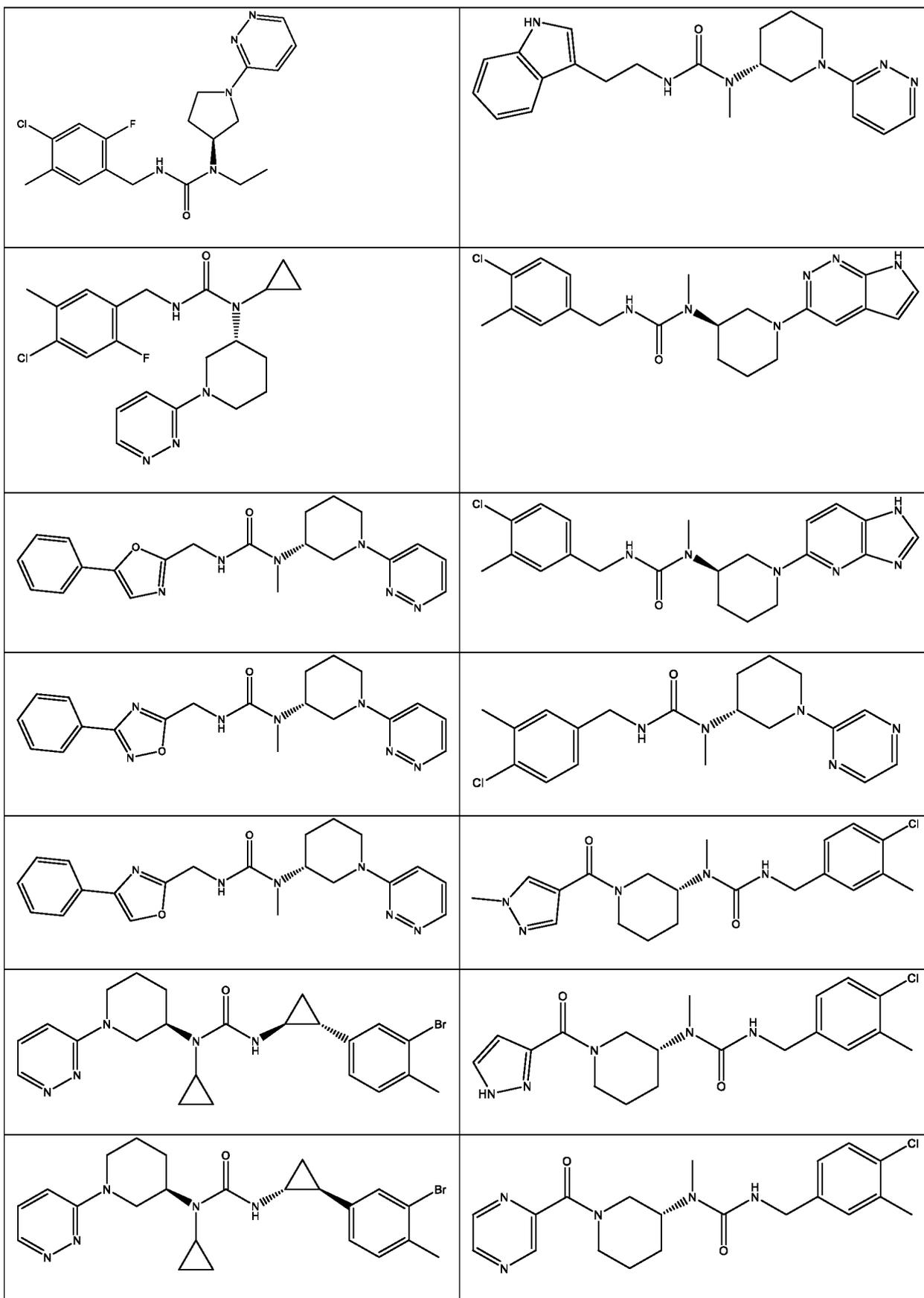


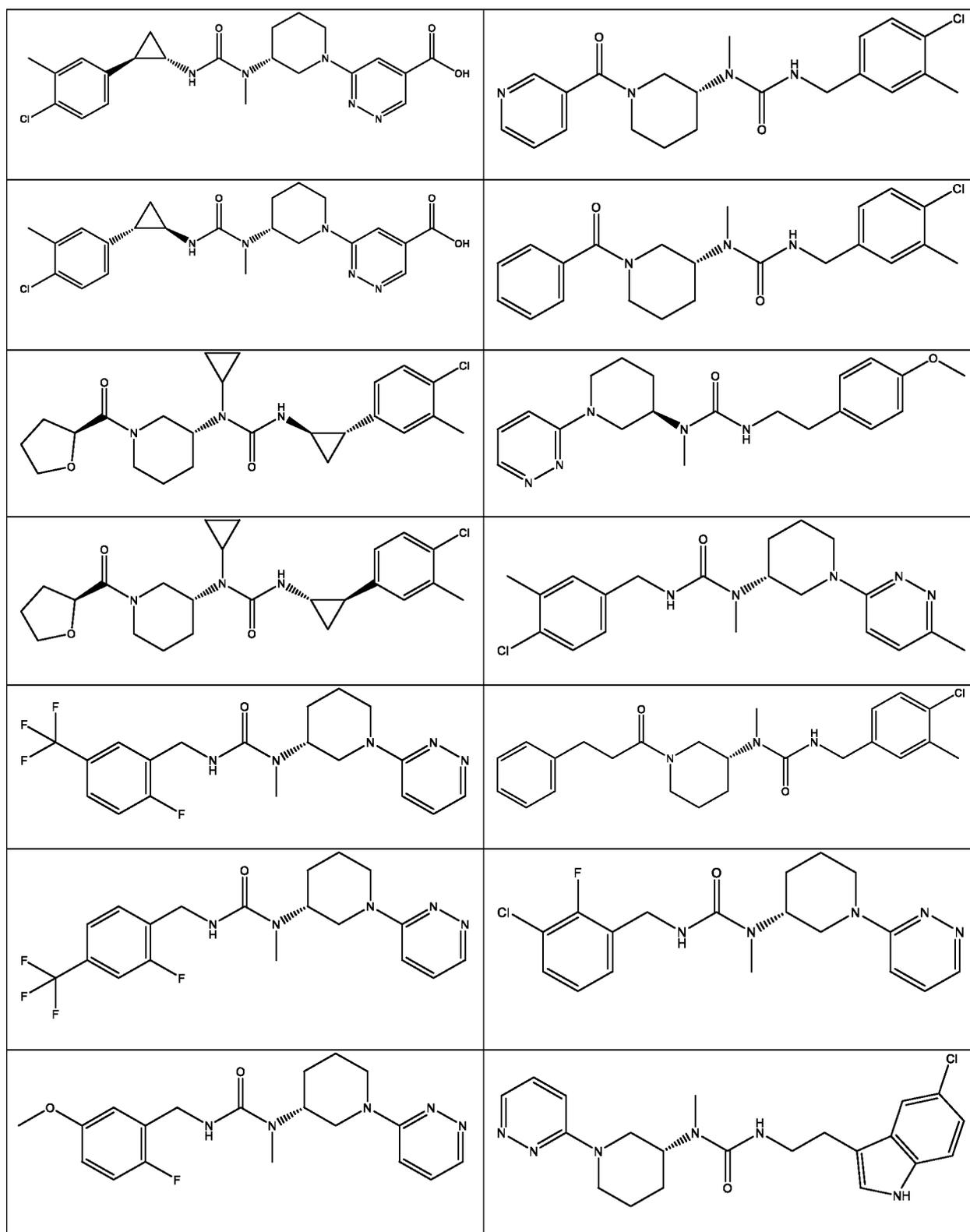


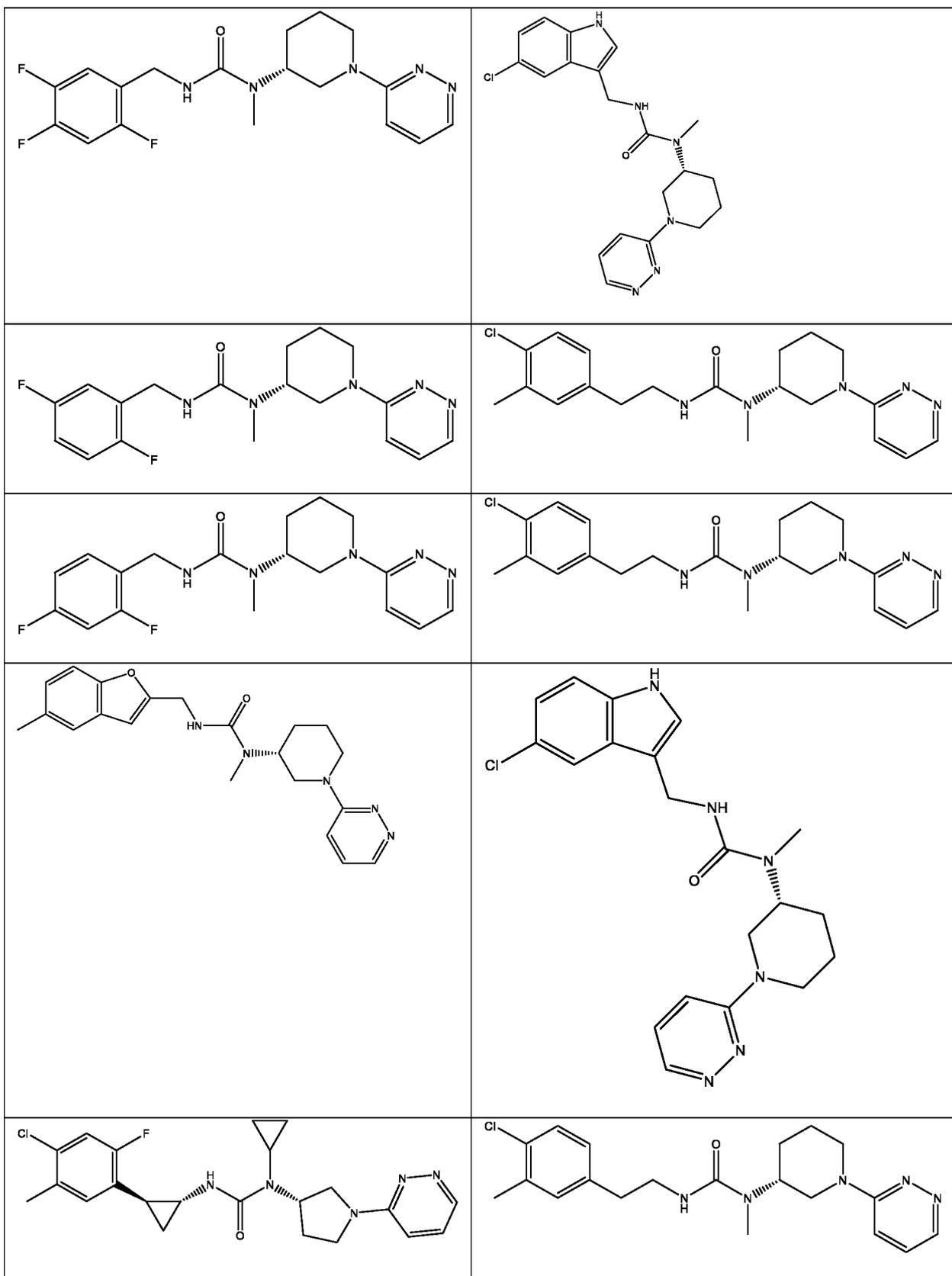


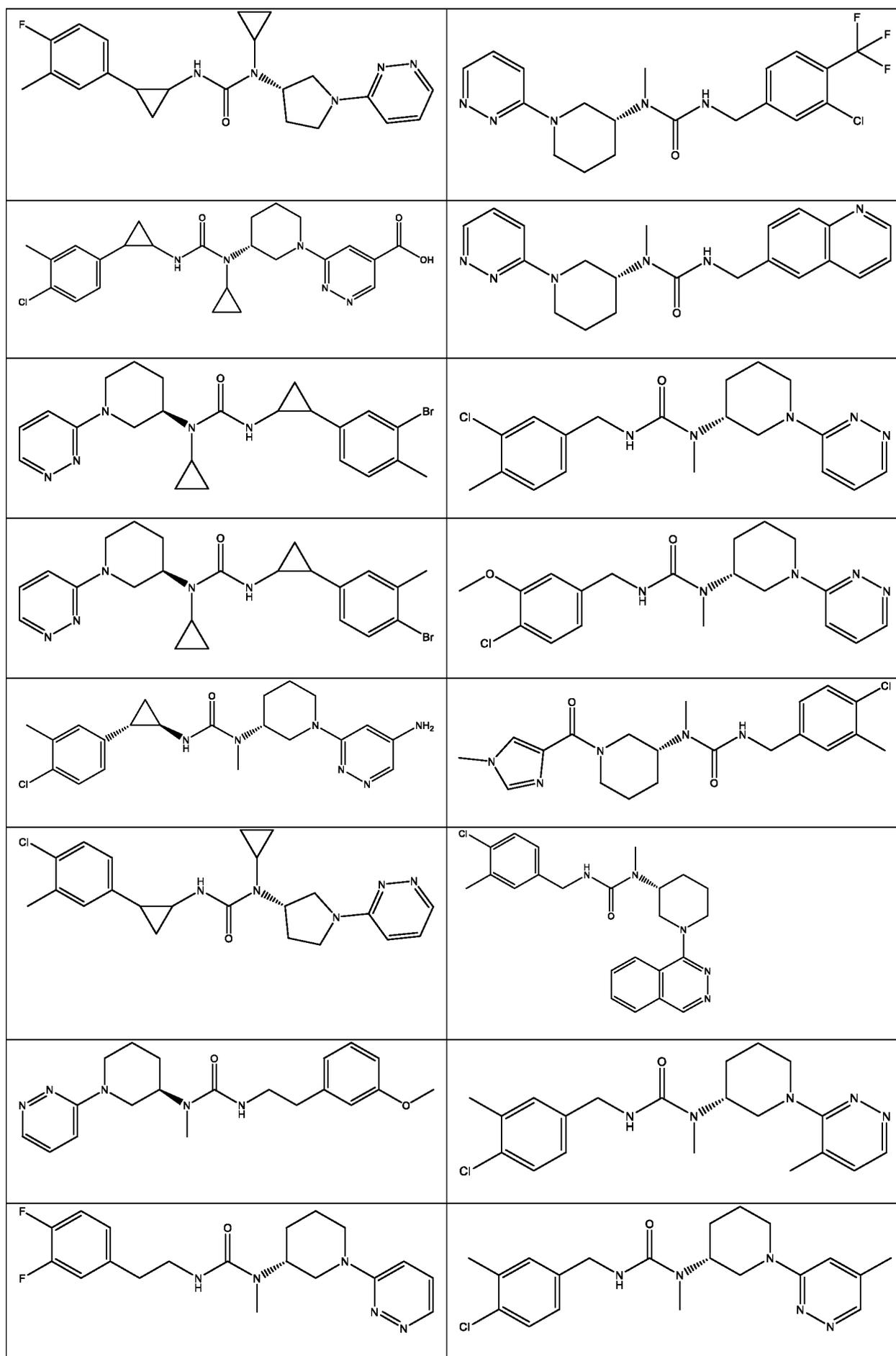


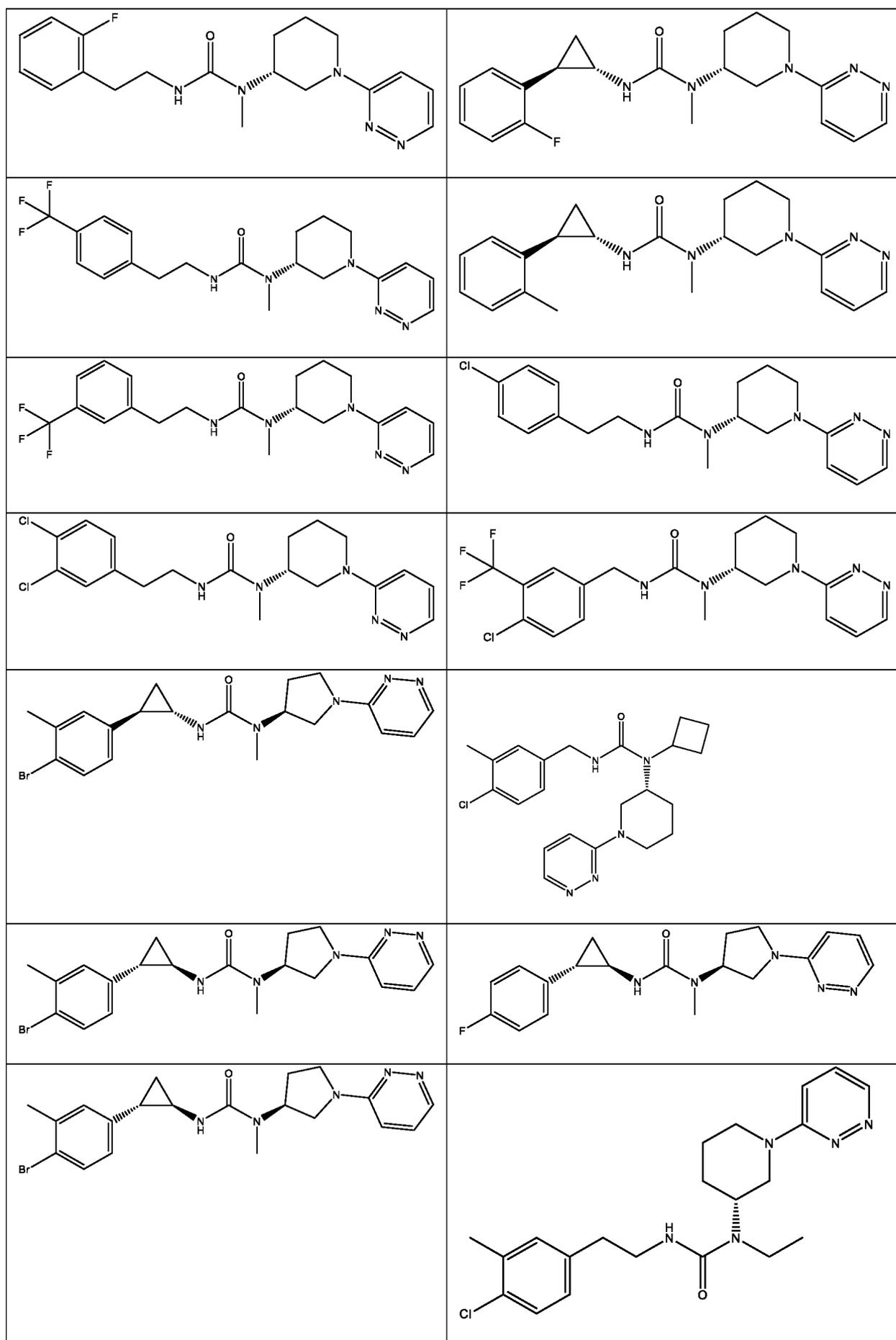


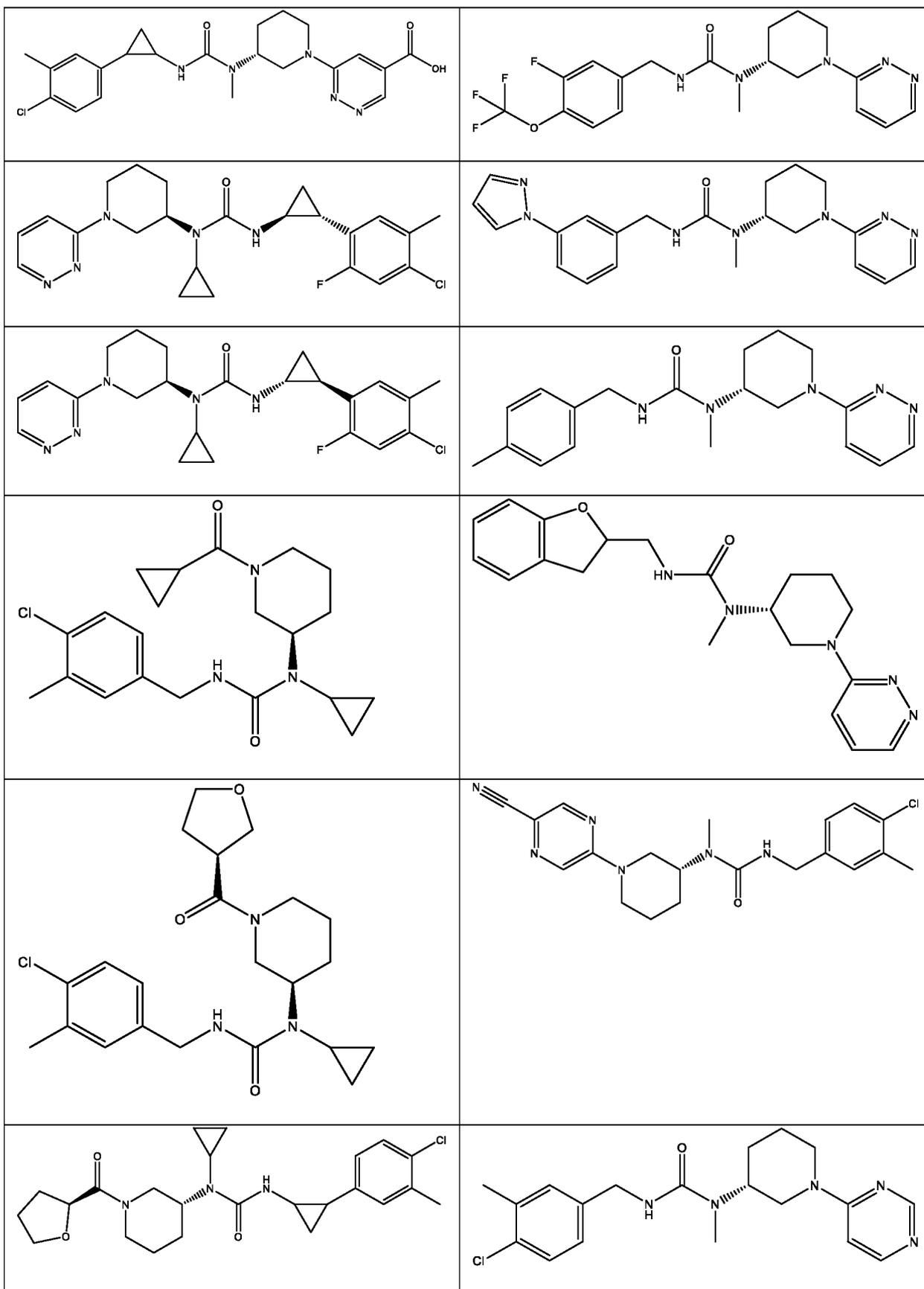


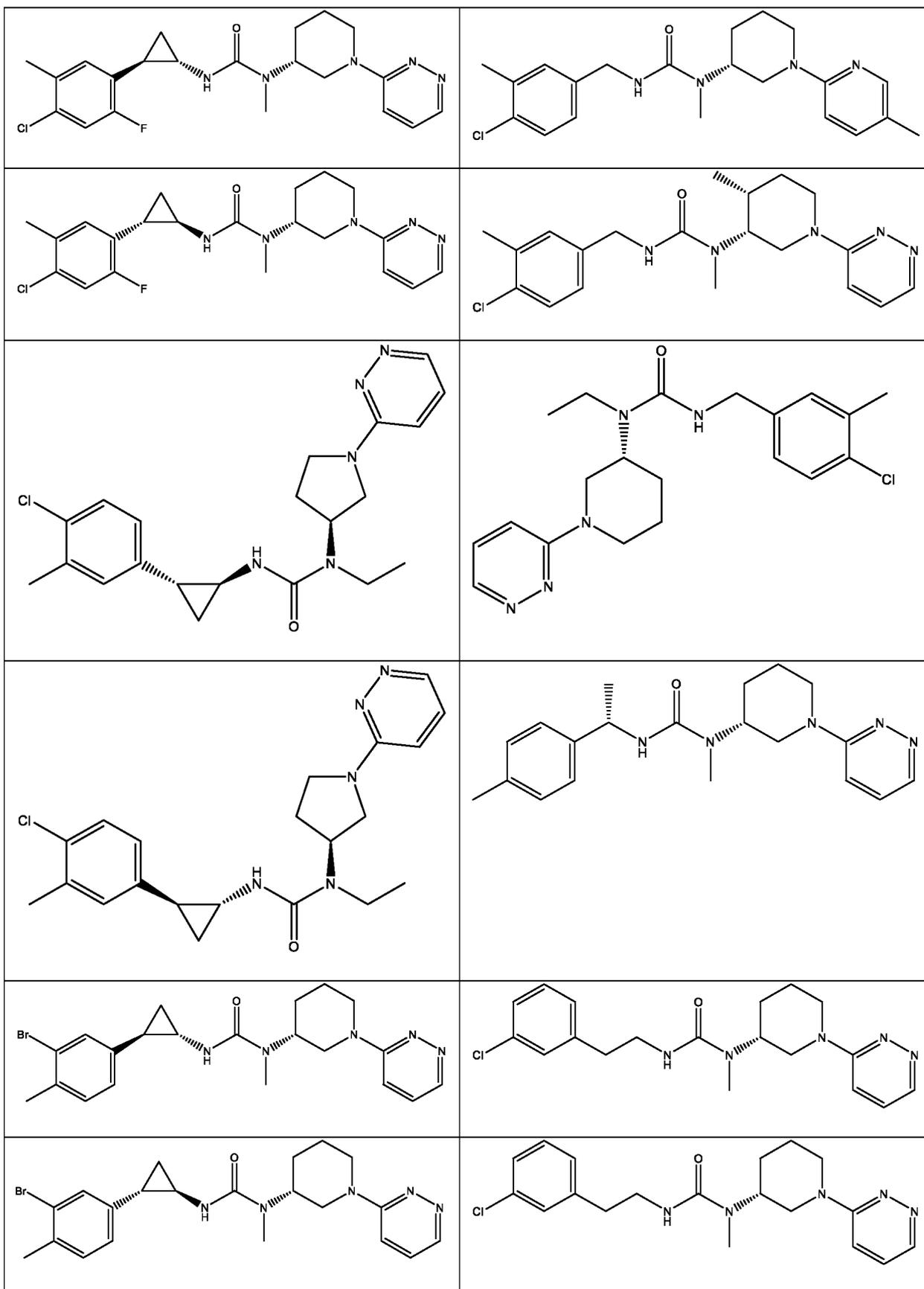


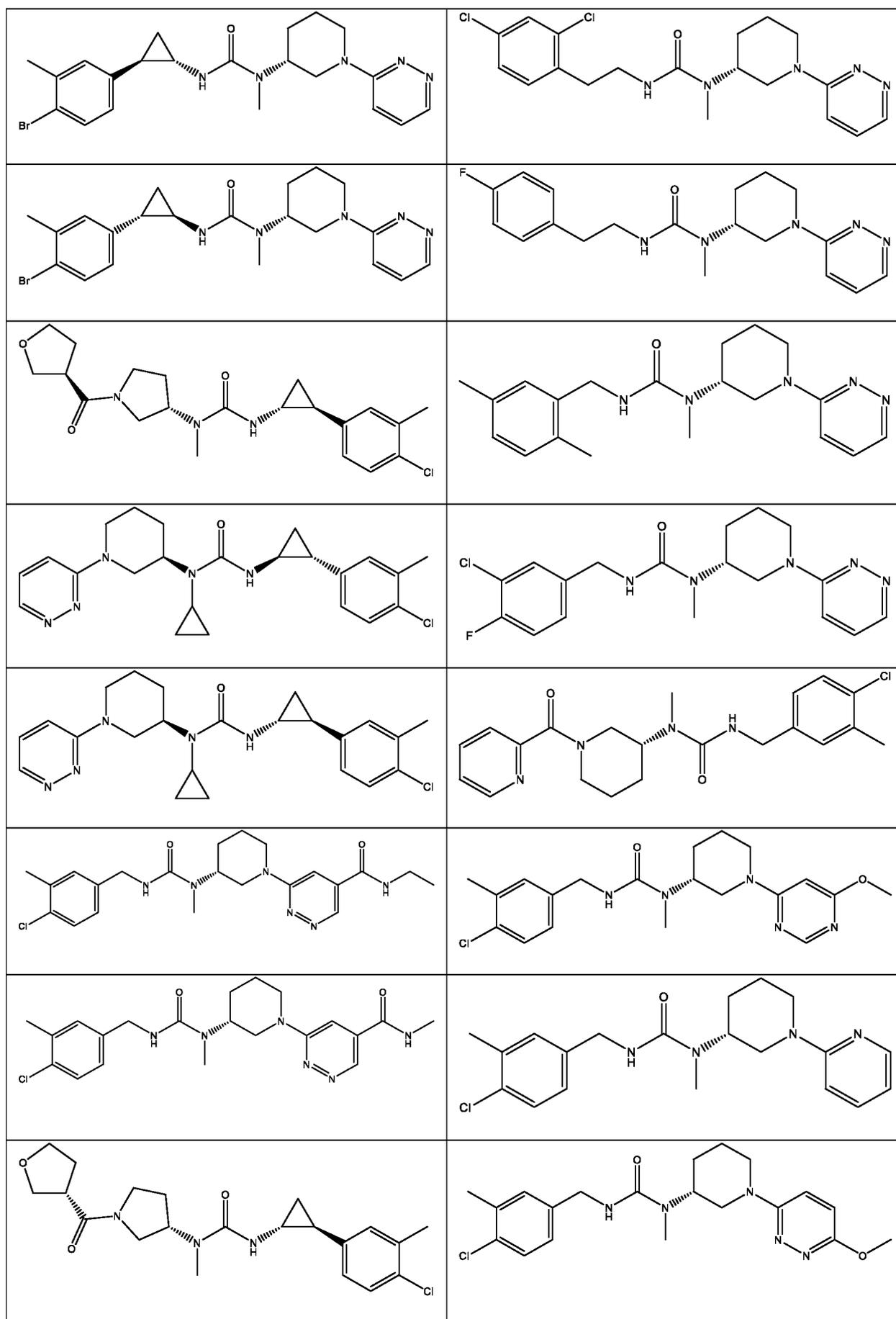


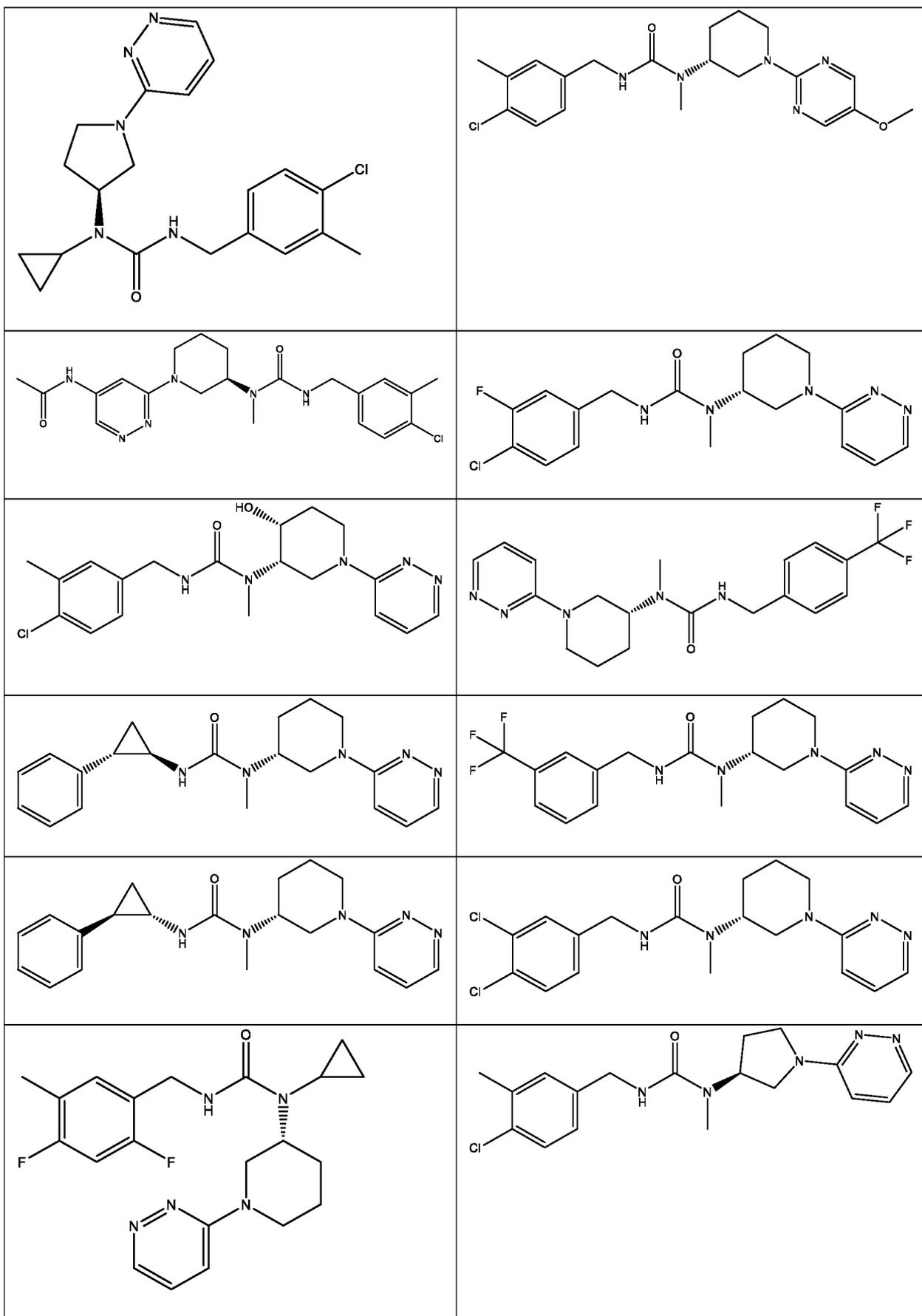


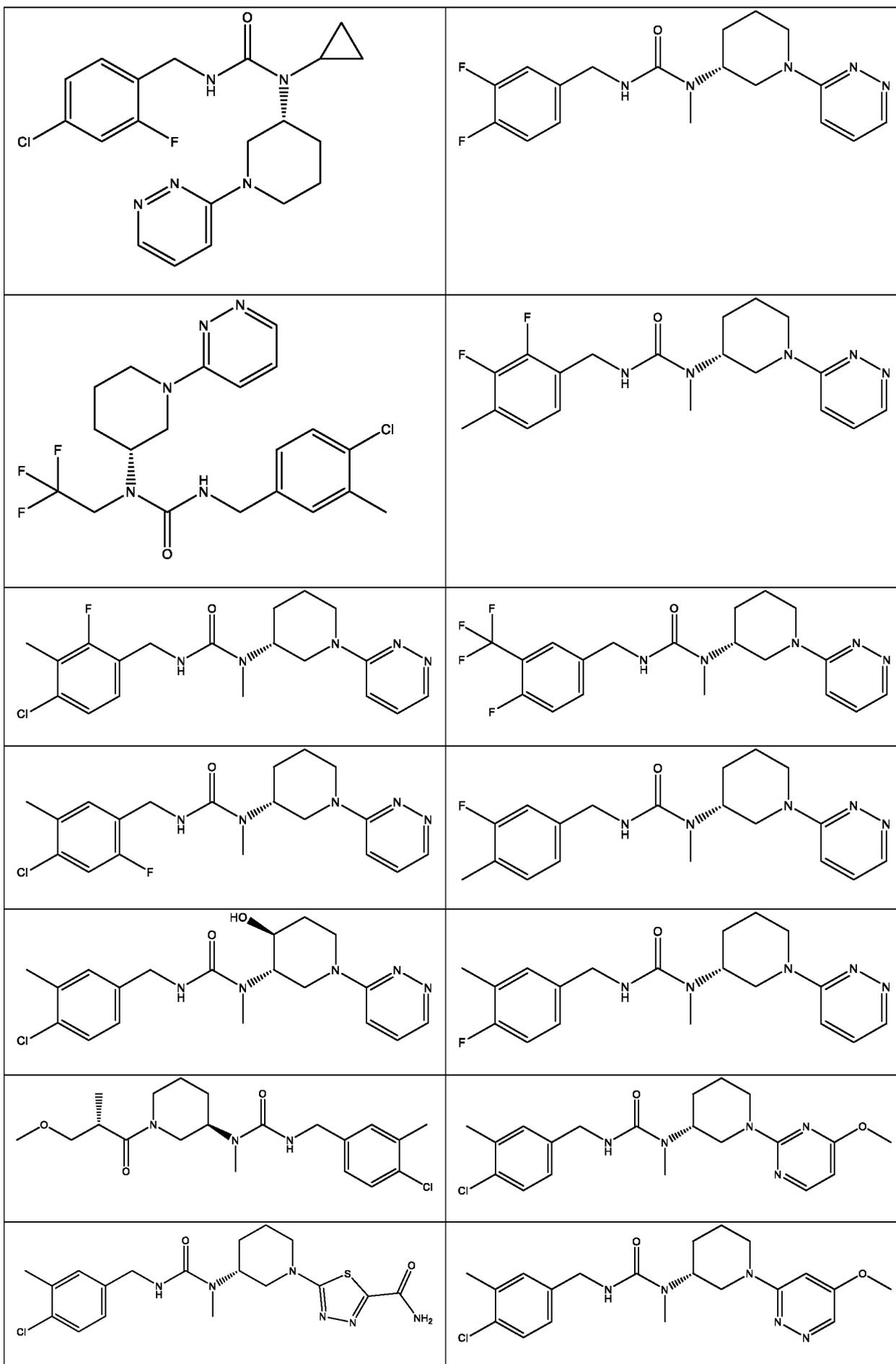


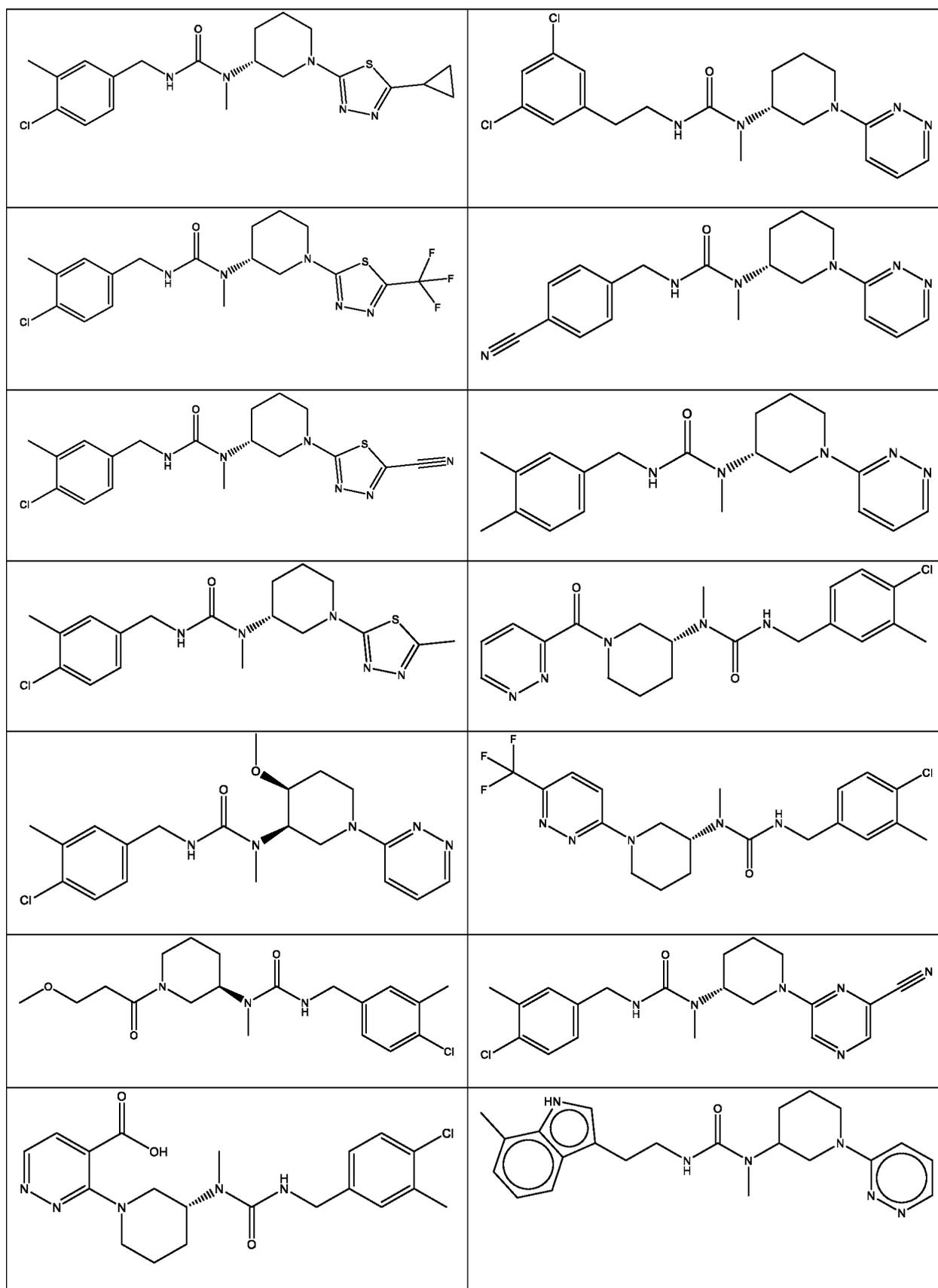


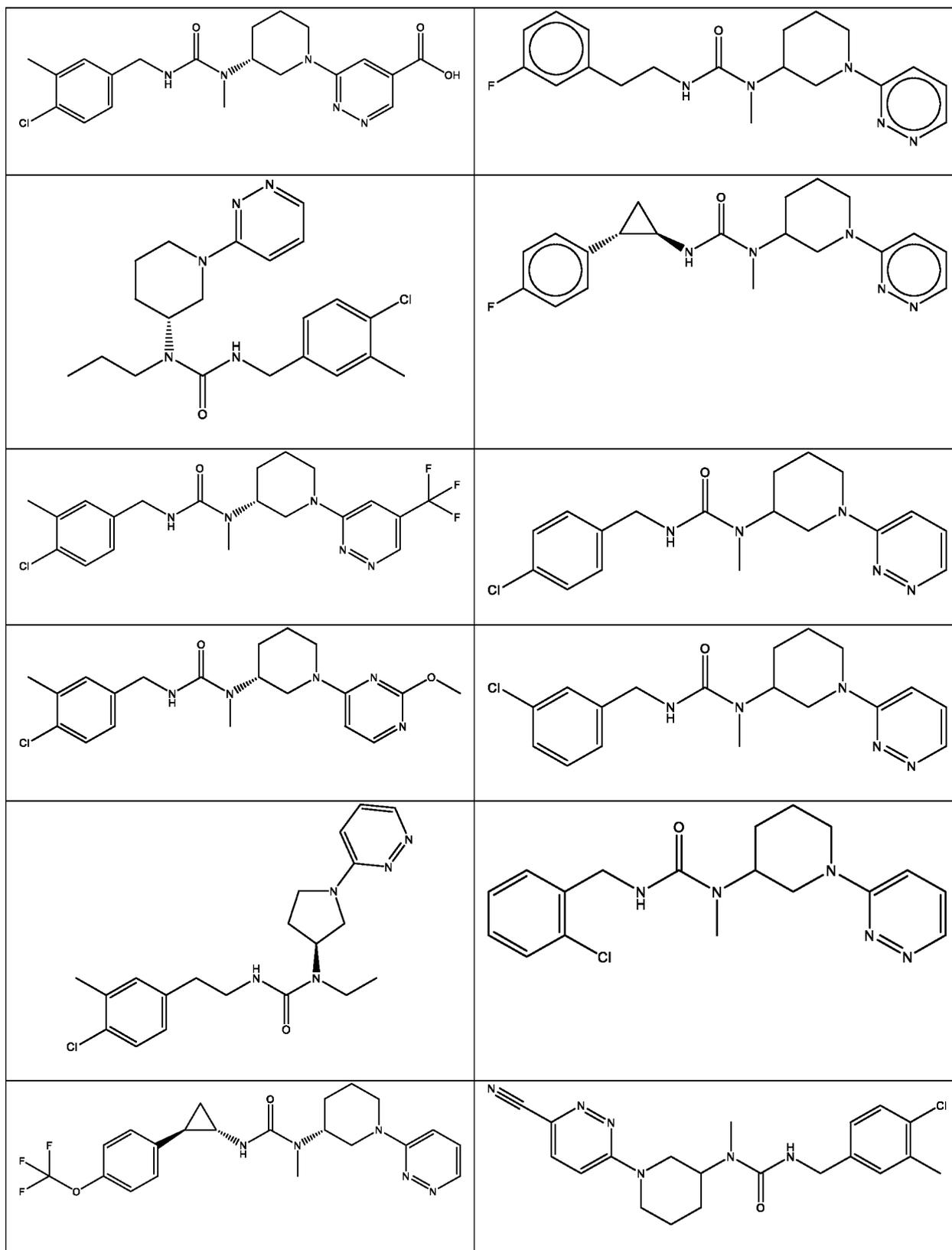


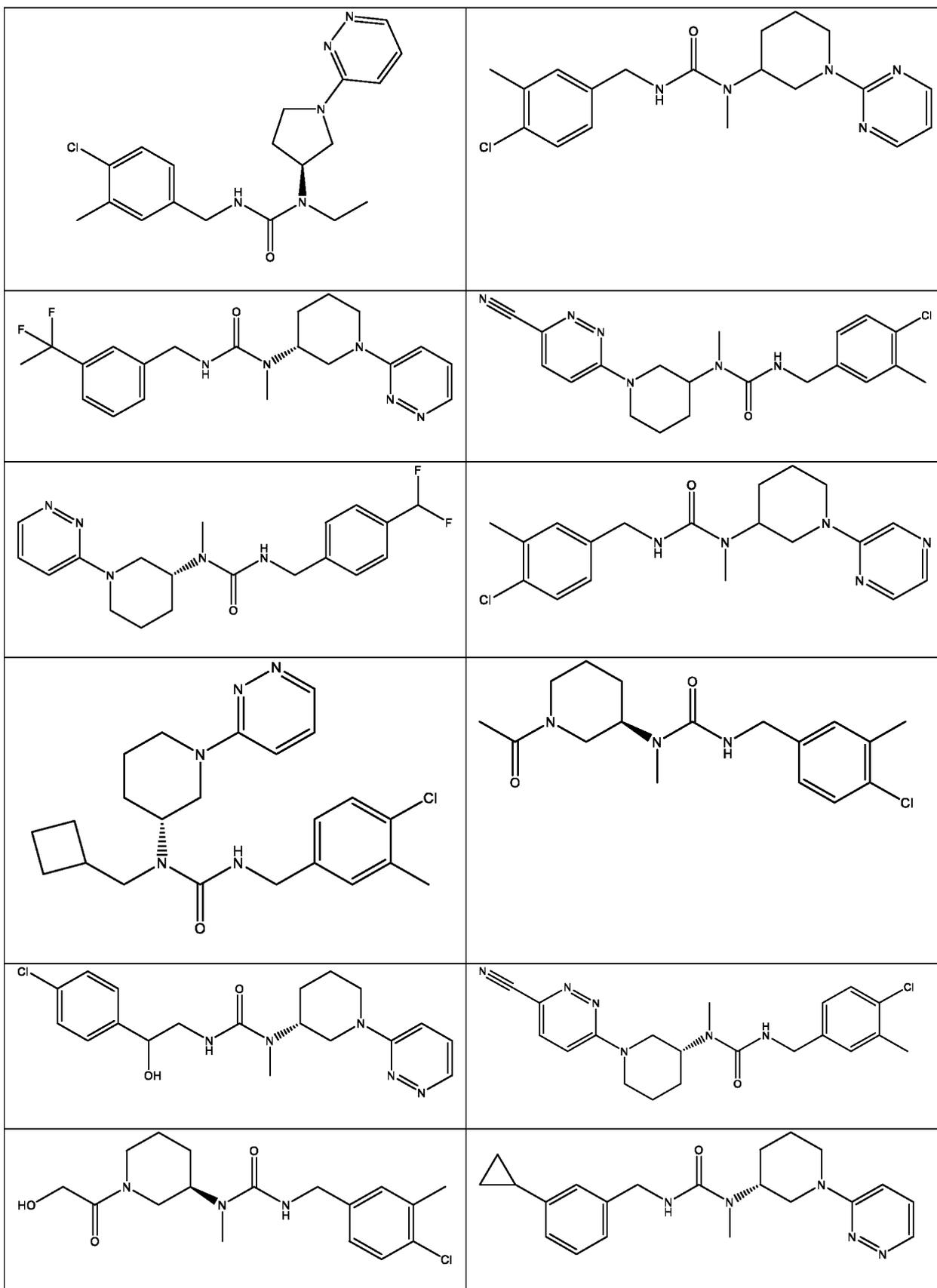


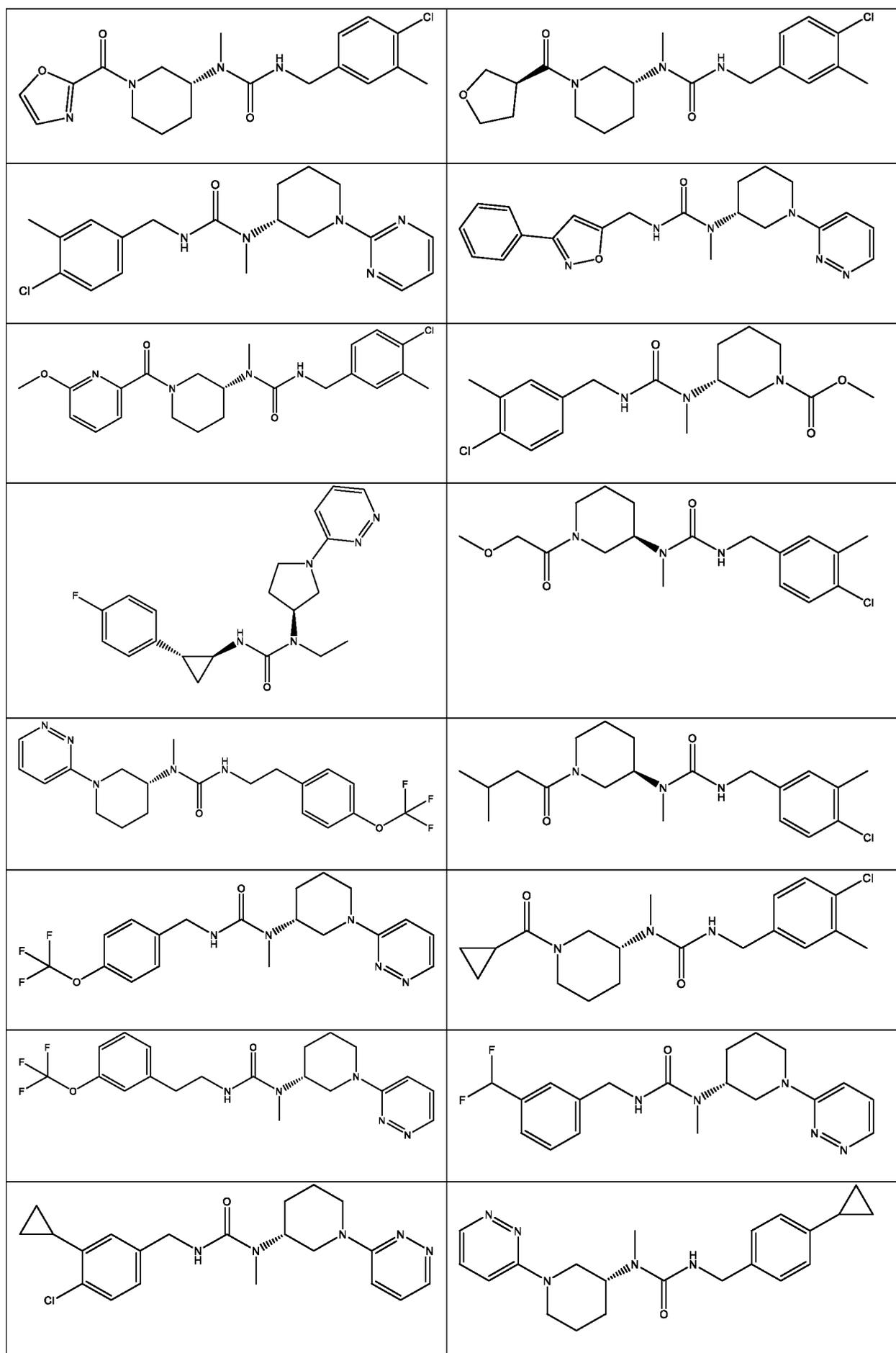


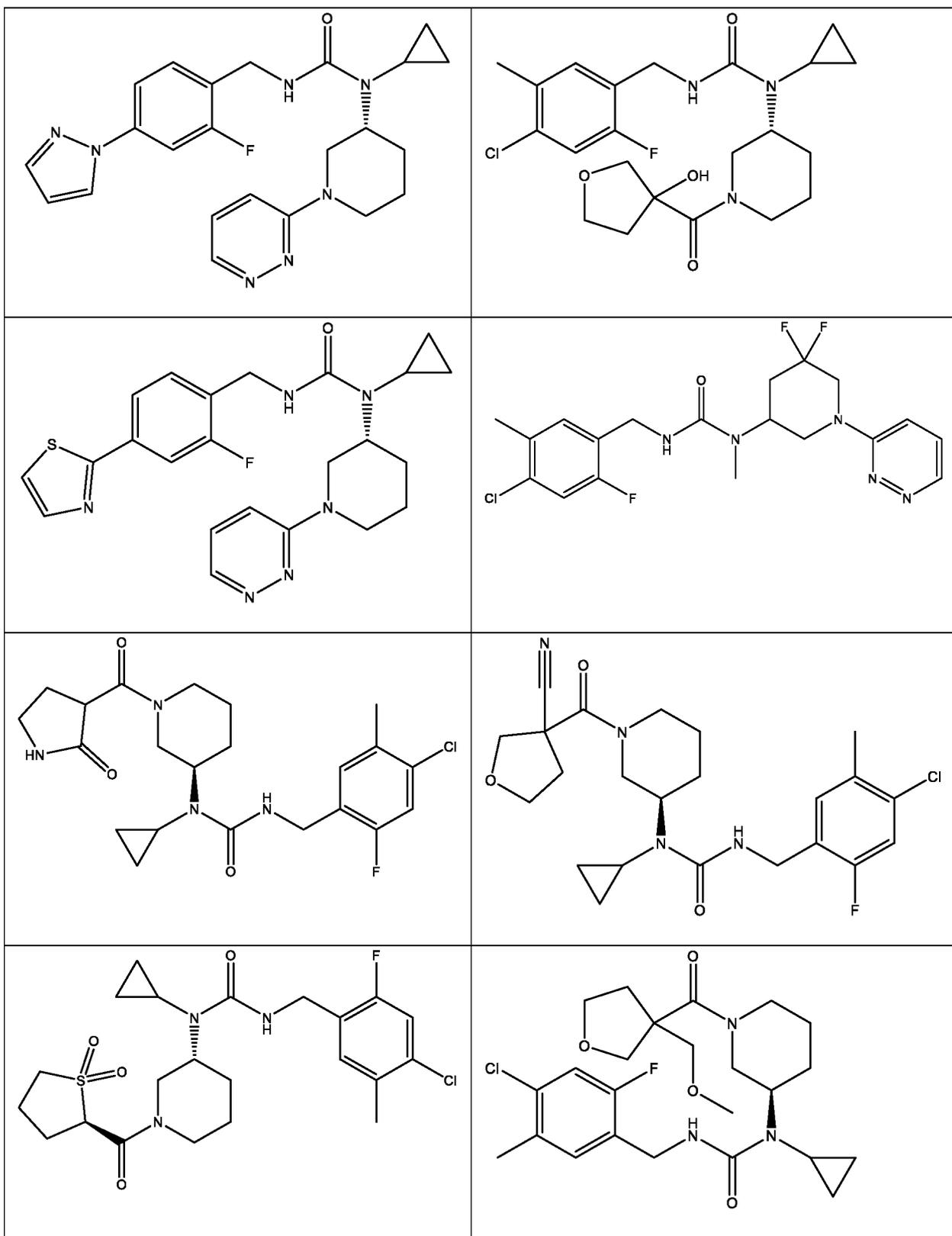


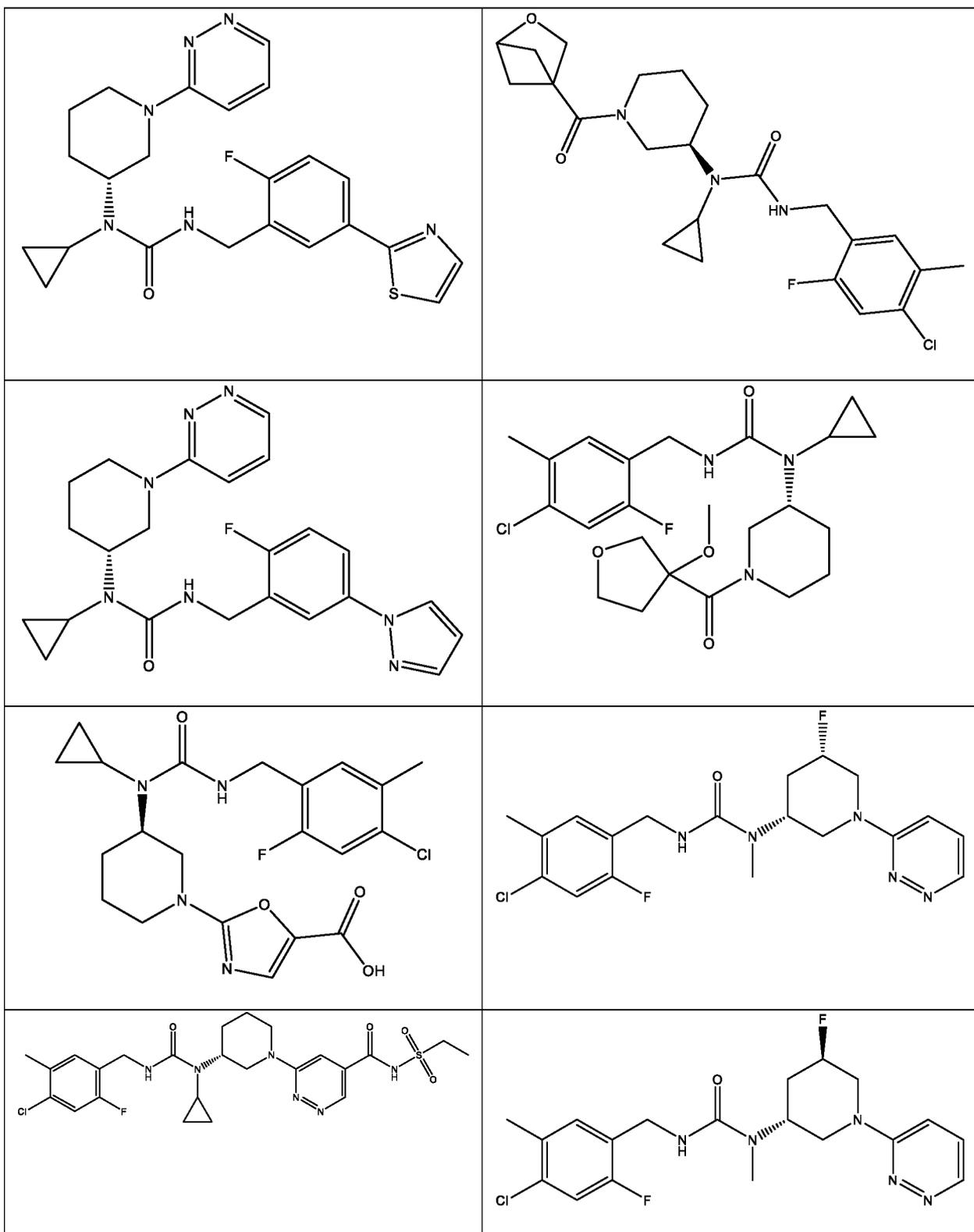


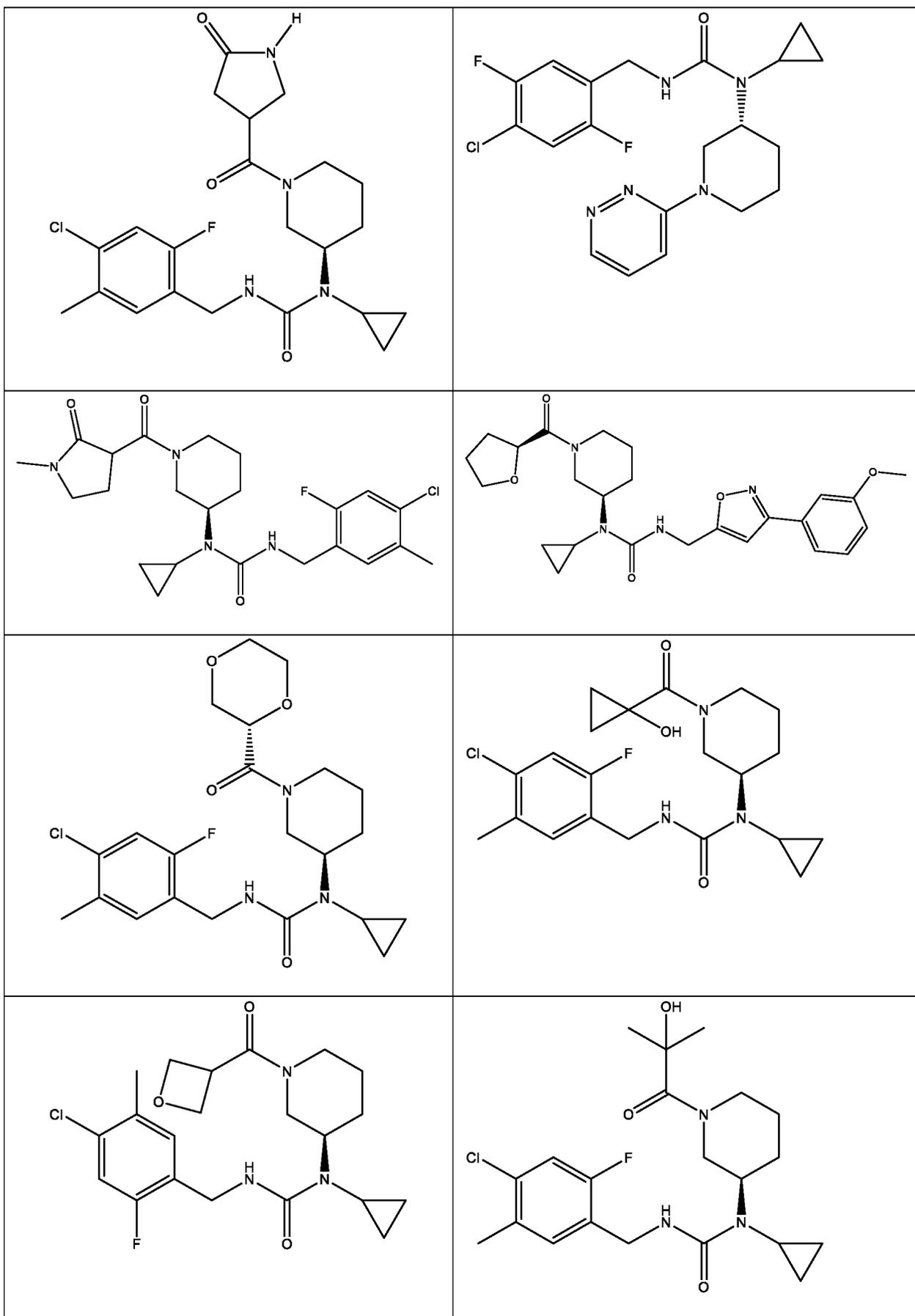


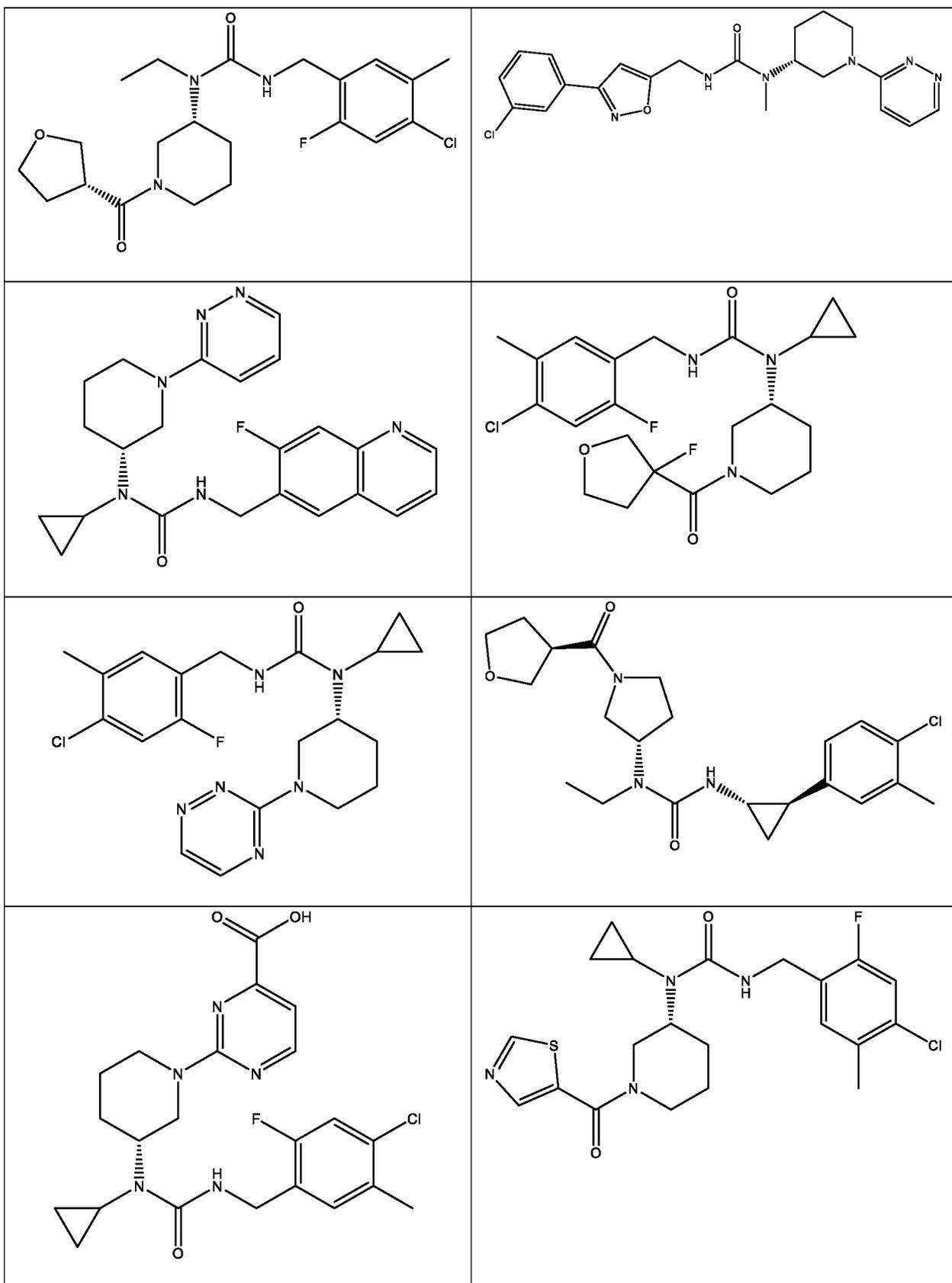


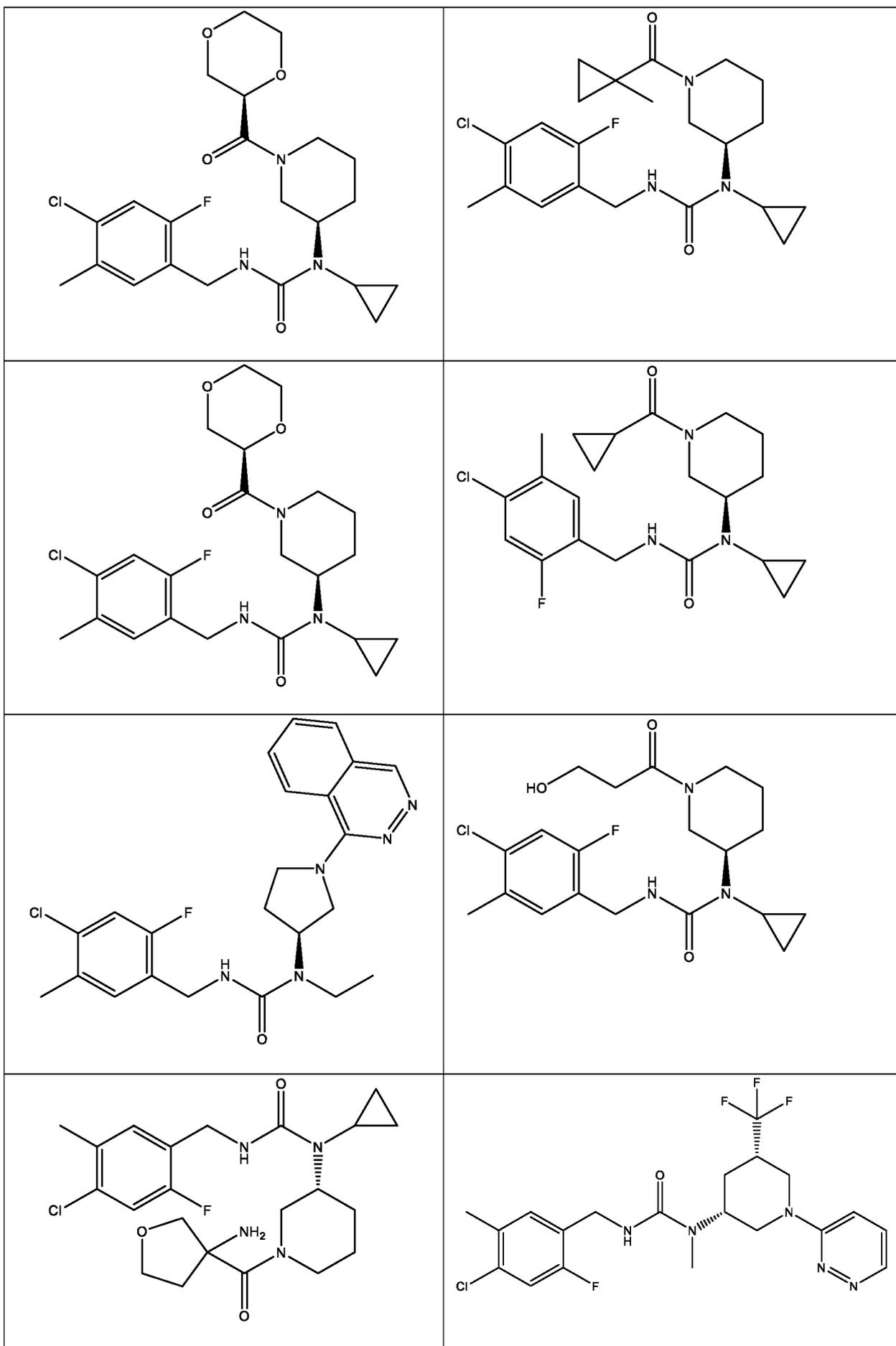


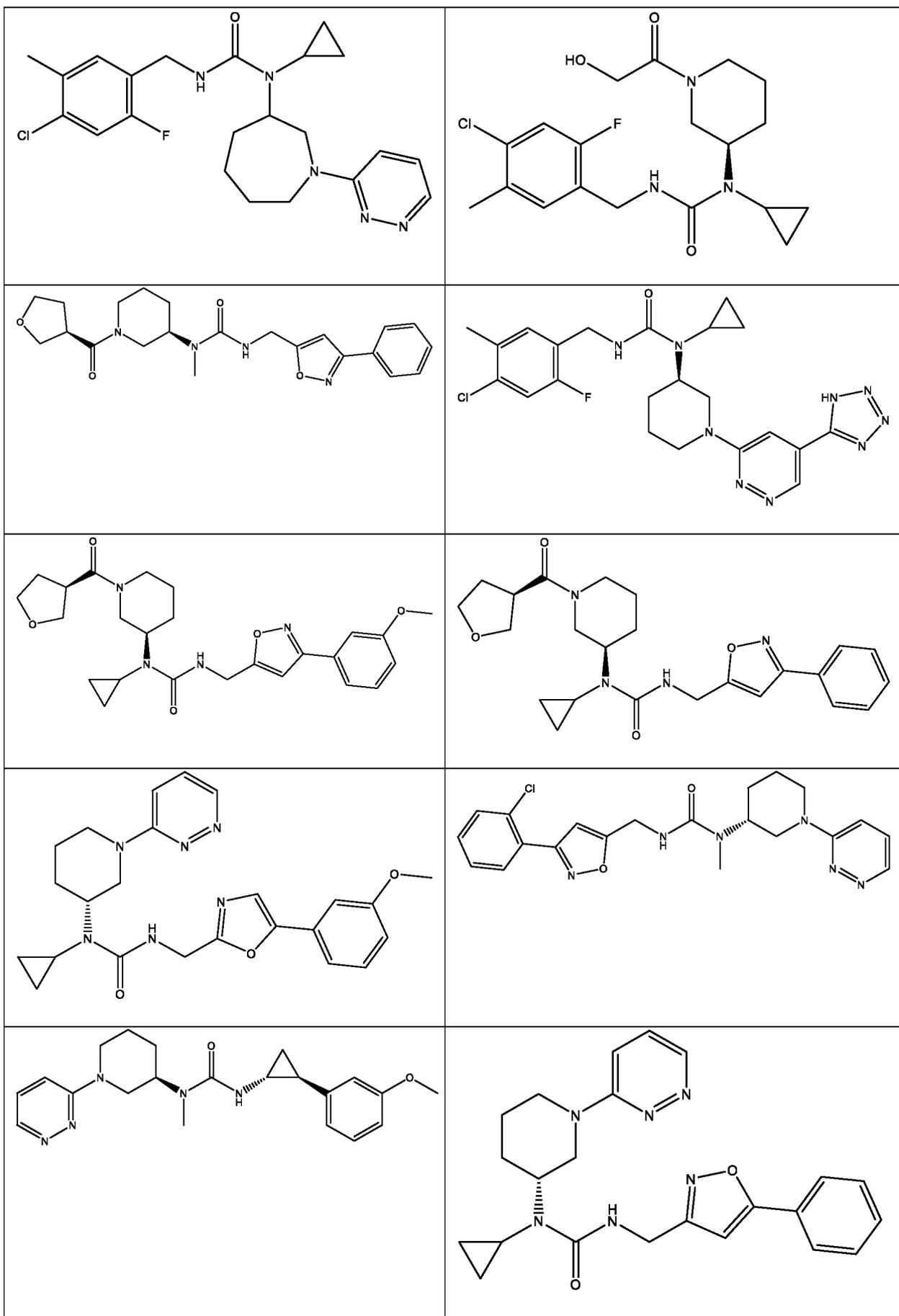


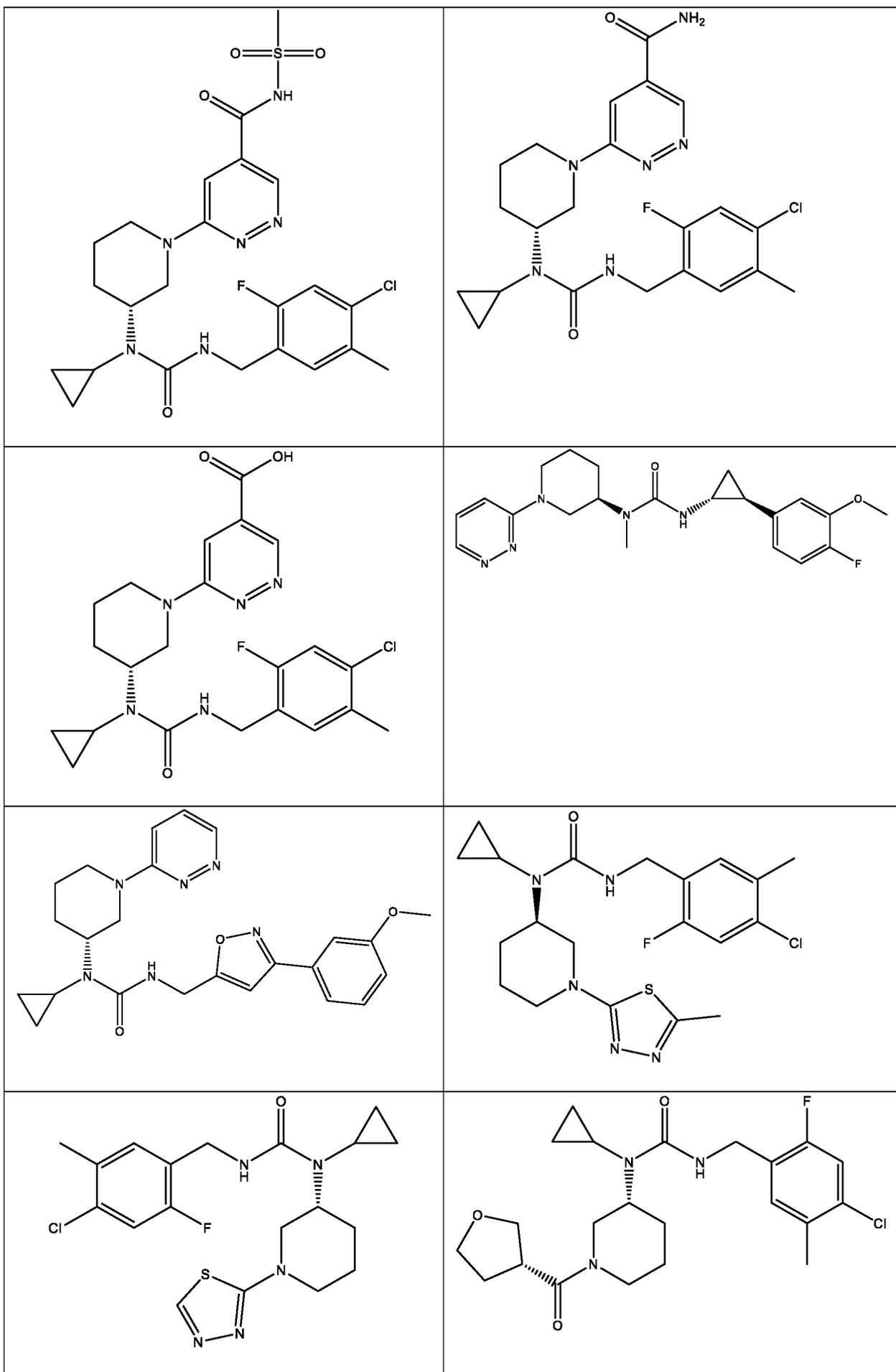


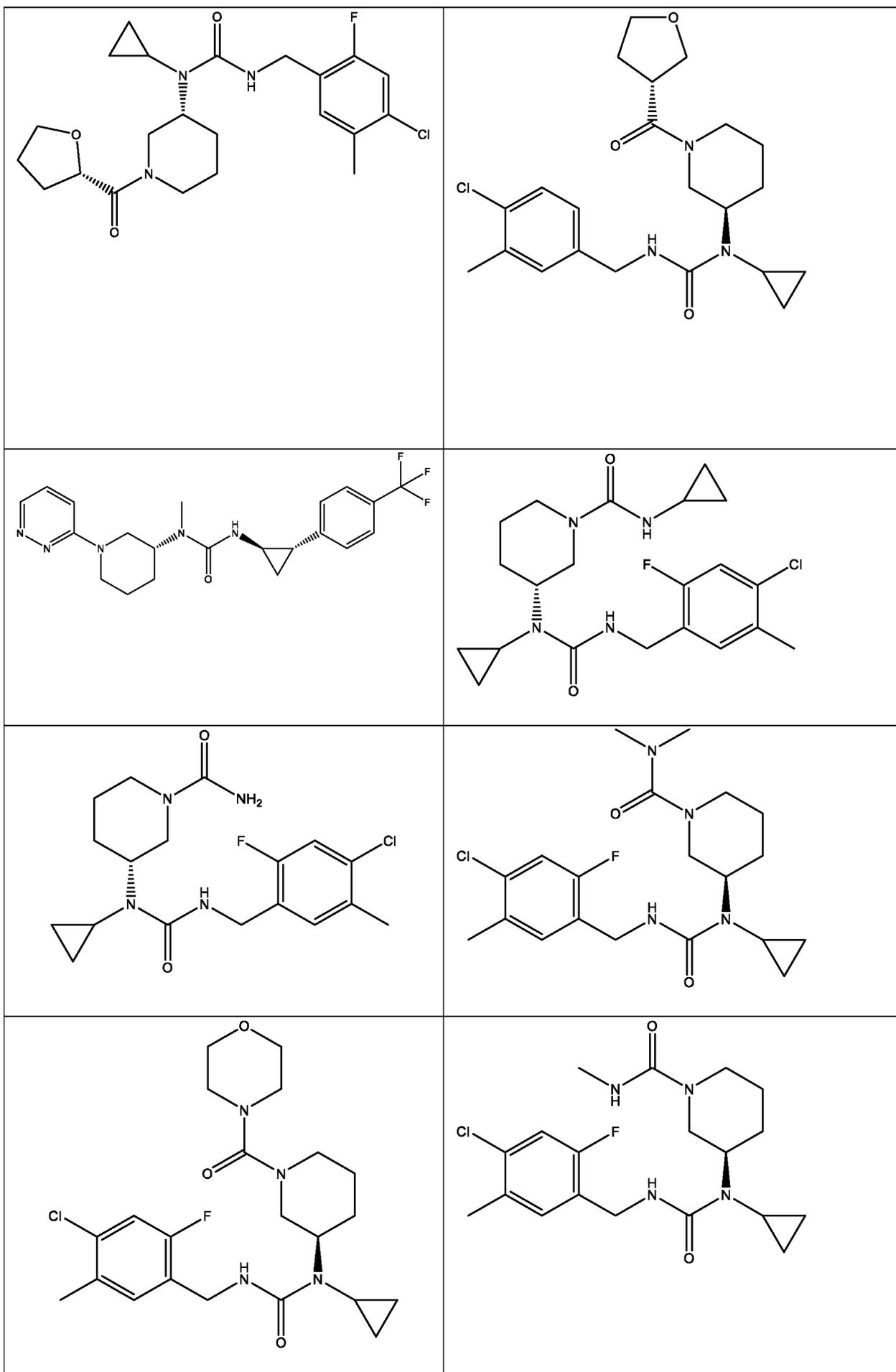






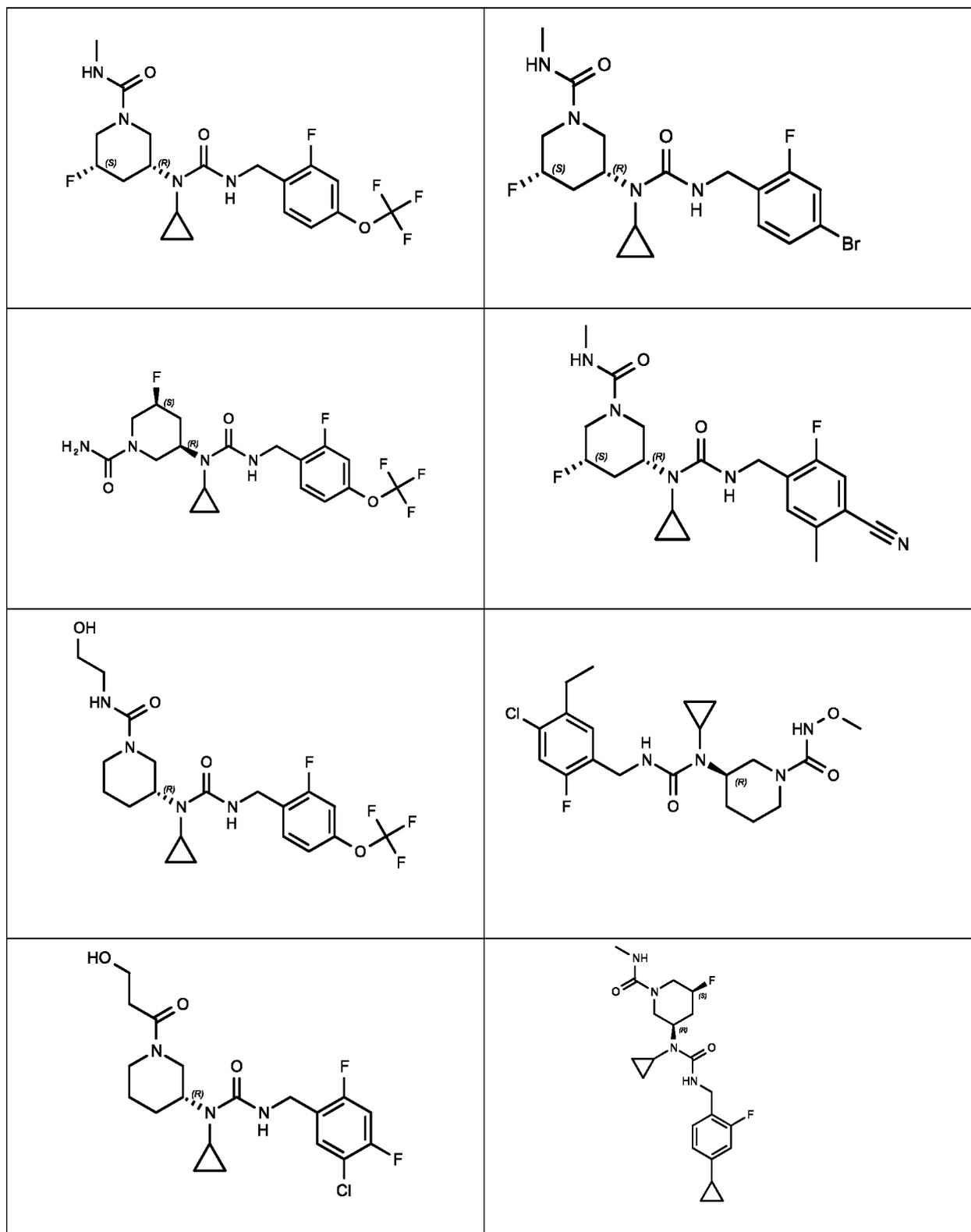


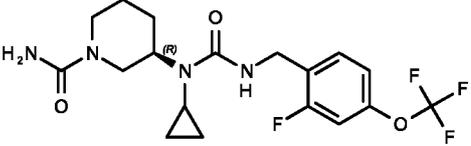
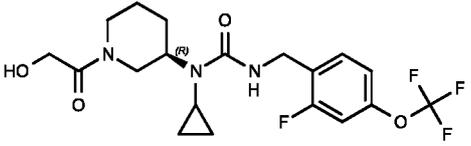
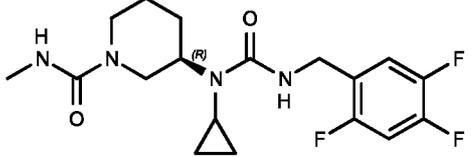
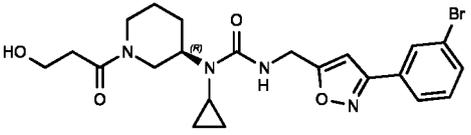
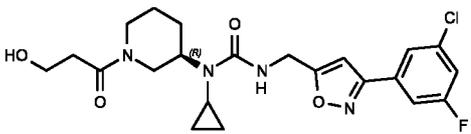
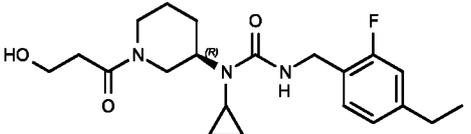
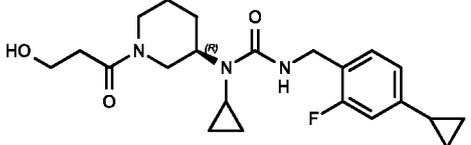
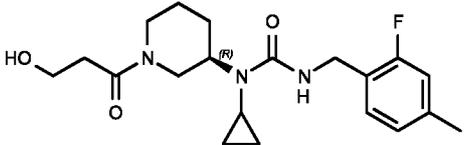


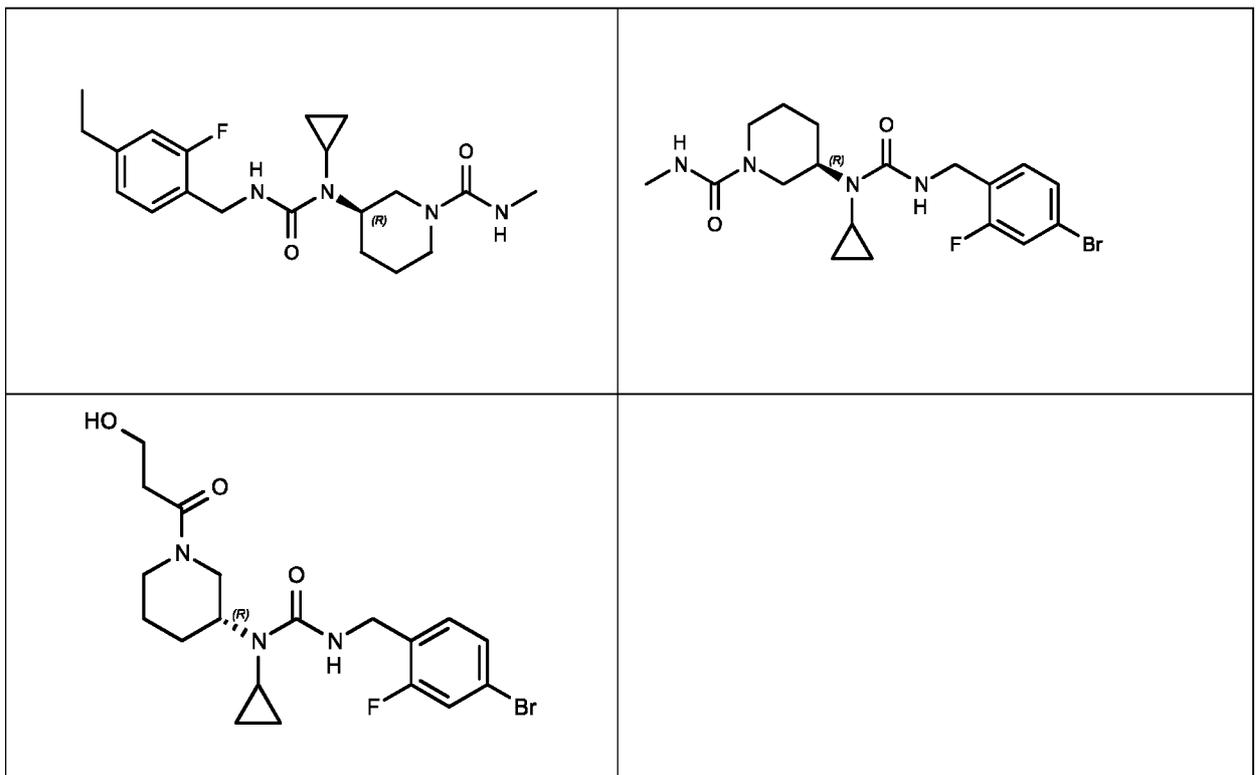


87. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру любого

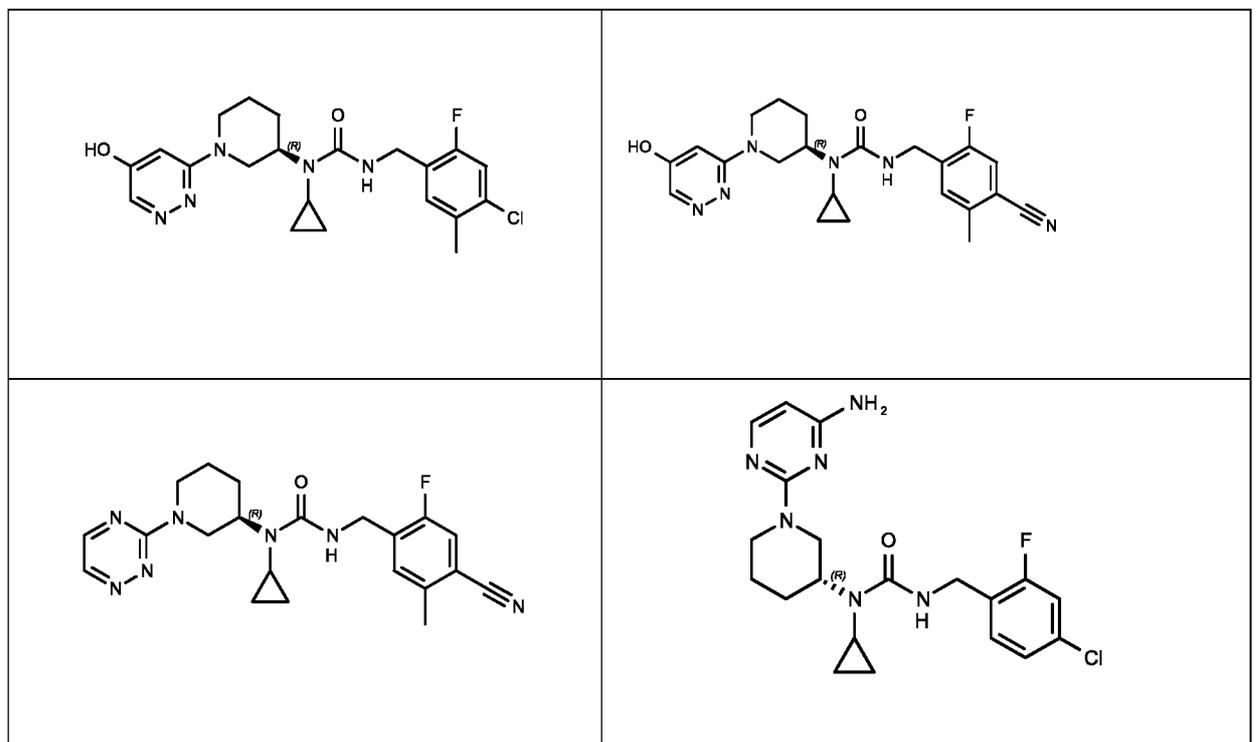
из следующих соединений;

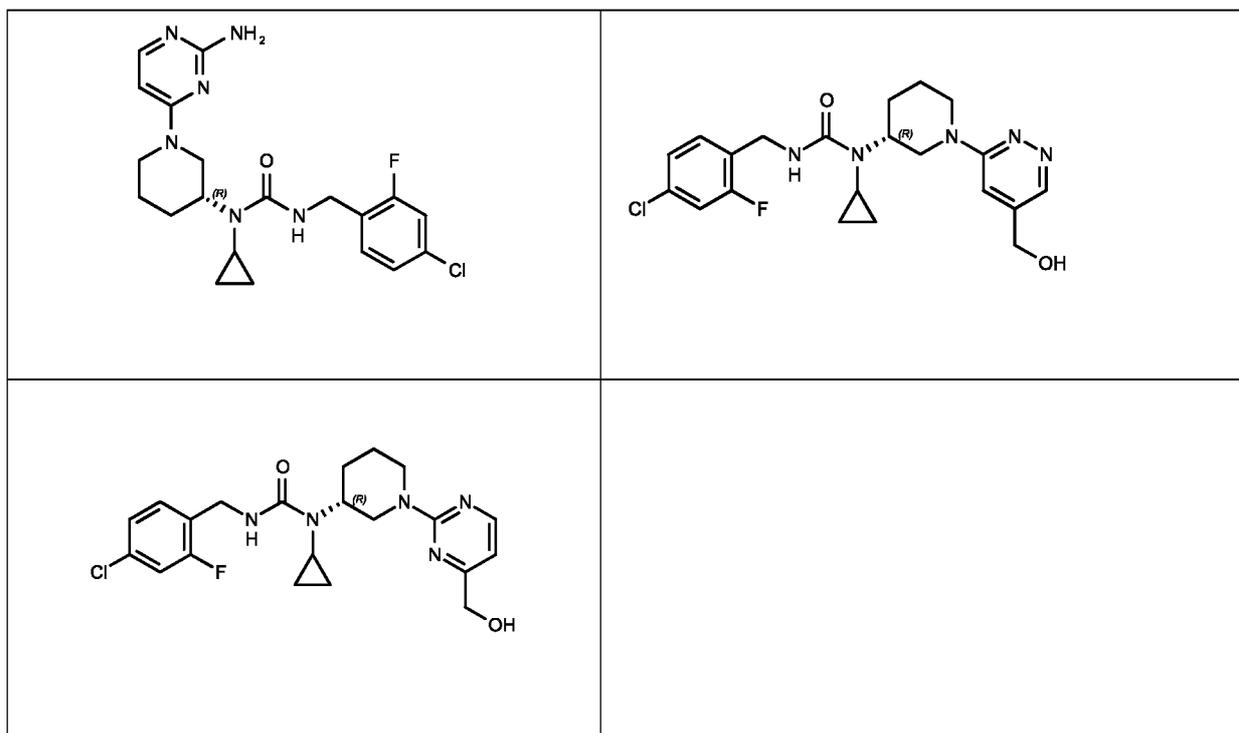


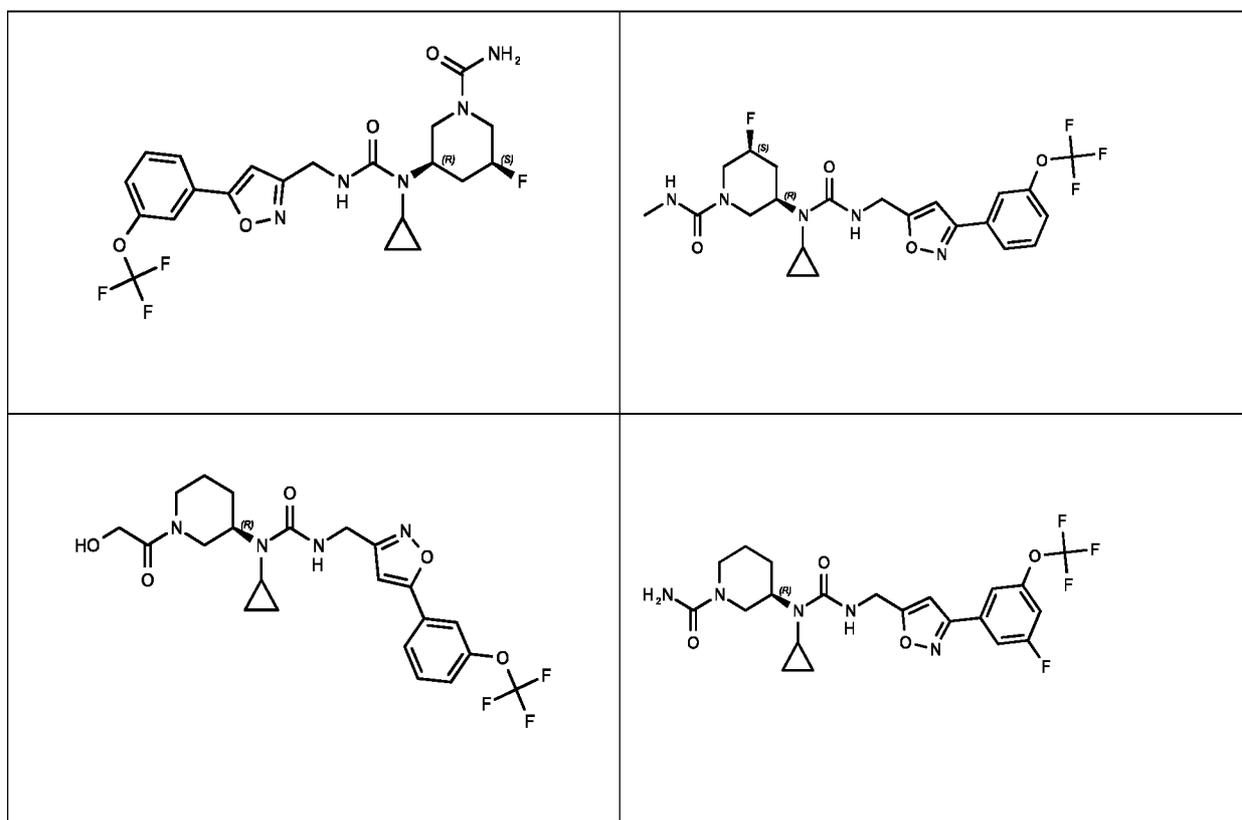


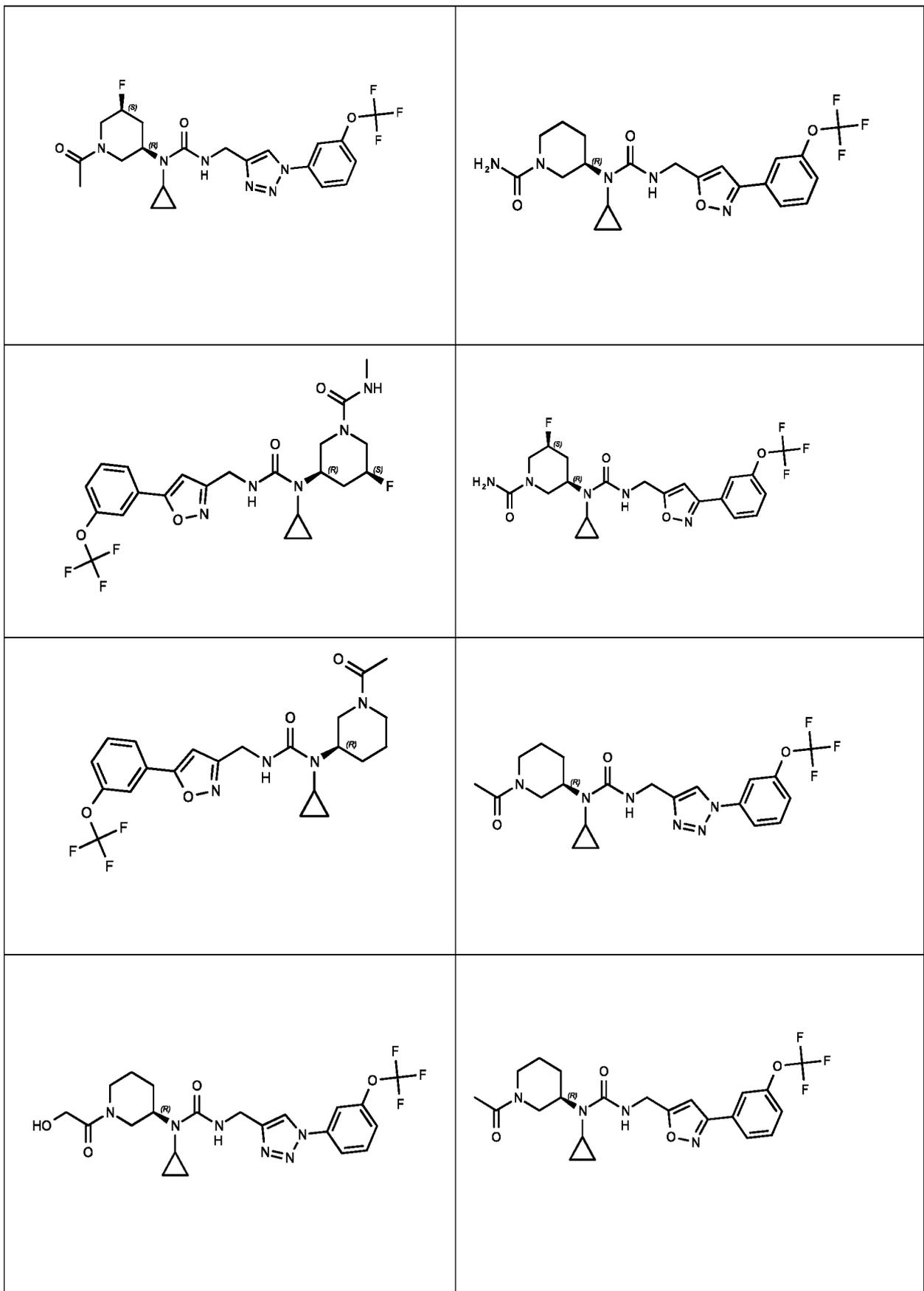
88. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру любого из следующих соединений;

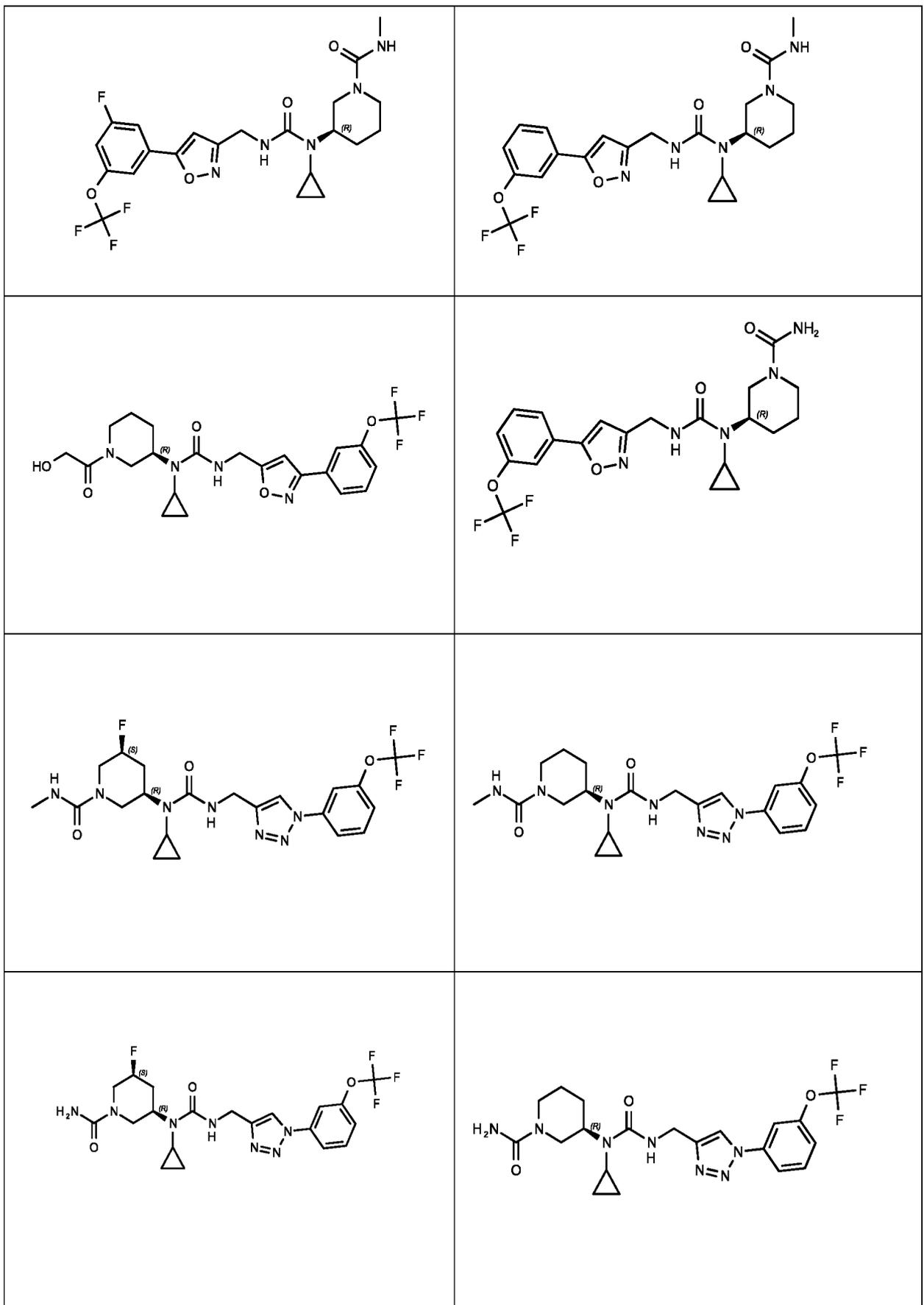


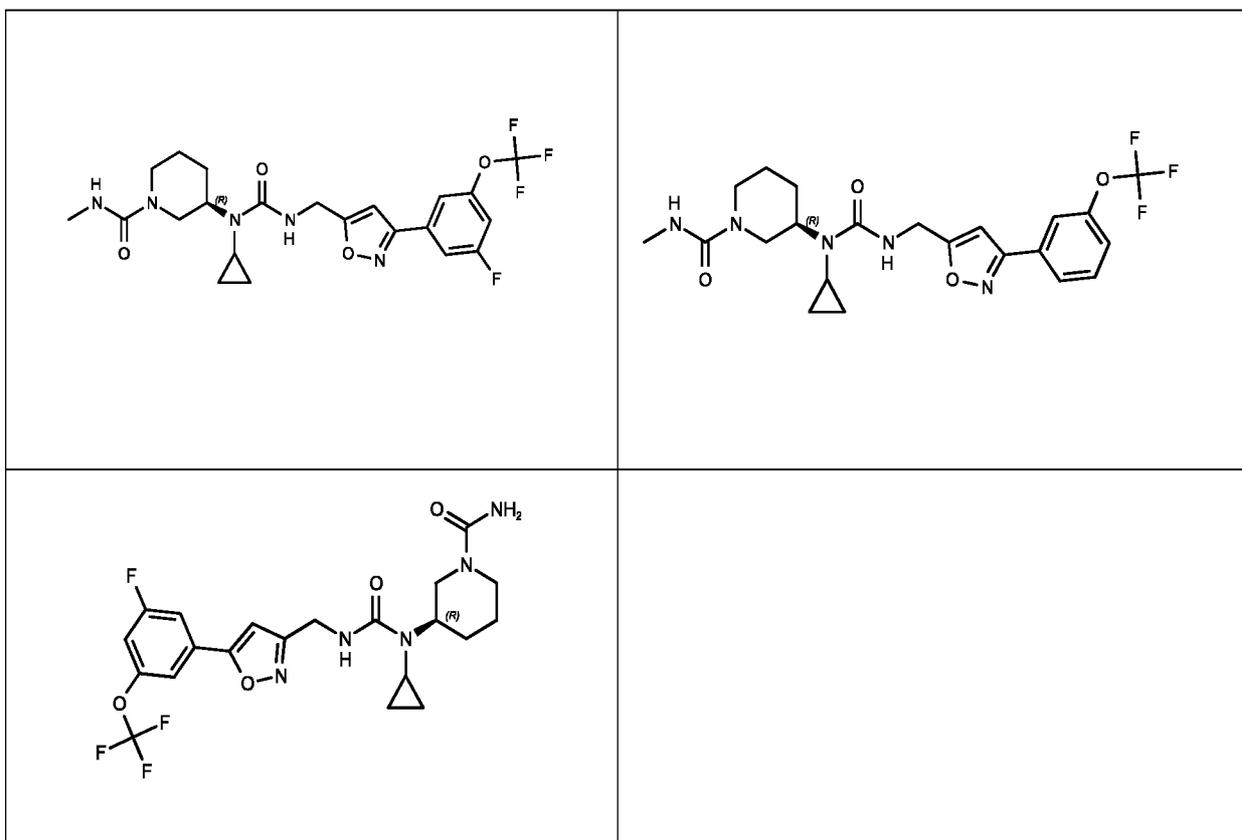


89. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру любого из следующих соединений:









90. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–89 и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство.

91. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, связанного с генетическим дефектом фенилаланингидроксилазы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1–89.

92. Способ лечения или предотвращения фенилкетонурии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1–89.

93. Способ лечения или предотвращения гиперфенилаланинемии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1–89.

94. Способ по любому одному из пп. 91–93, в котором соединение снижает системные уровни фенилаланина у субъекта.

95. Способ лечения или предотвращения тирозинемии (типа I, II или III), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1–89.
96. Способ по п. 95, в котором соединение снижает системные уровни тирозина у субъекта.
97. Способ лечения или предотвращения некетолической гиперглицинемии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1–89.
98. Способ по п. 97, в котором соединение снижает системные уровни глицина у субъекта.
99. Способ лечения или предотвращения изовалериановой ацидемии, метилмалоновой ацидемии, пропионовой ацидемии, болезни кленового сиропа, дефицита DNAJC12, расстройств цикла мочевины или гипераммониемии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1–89.
100. Способ лечения или предотвращения диабета, хронического заболевания почек, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, метаболического синдрома, расстройств, связанных с ожирением, или расстройств развития нервной системы и аутистического спектра, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1–89.
101. Способ по любому одному из пп. 91–100, в котором соединение ингибирует SLC6A19 у субъекта.

ФИГ. 1

Пример	Категория		Пример	Категория		Пример	Категория
2	A		31	A		61	B
3	A		32	B		62	B
4	A		33	A		63	A
5	A		34	B		64	E
6	A		35	B		65	A
7	A		36	A		66	B
8	D		37	A		67	B
9	A		38	C		68	C
10	C		39	B		69	B
11	B		40	C		70	B
12	B		41	C		71	C
13	E		42	A		72	C
14	C		43	A		73	C
15	B		44	E		75	C
16	B		45	C		76	B
17	A		46	E		77	D
18	A		47	D		78	B
19	B		48	B		79	B
20	B		49	A		80	E
21	A		50	C		81	B
22	C		51	B		82	A
23	A		52	C		83	A
24	C		53	B		84	A
25	B		54	A		85	A
26	C		55	C		86	D
27	C		56	C		87	B
28	B		57	C		89	A
29	A		58	B		90	E
30	E		59	C		91	C
31	A		60	B		92	B

ФИГ. 1 (продолжение)

Пример	Категория		Пример	Категория		Пример	Категория
93	Е		123	С		153	В
94	Е		124	Е		154	В
95	С		125	А		155	С
96	В		126	А		156	В
97	А		127	А		157	В
98	Е		128	А		158	В
99	А		129	А		159	В
100	В		130	В		160	С
101	С		131	В		161	С
102	В		132	В		162	В
103	А		133	Е		163	В
104	А		134	С		164	Д
105	А		135	А		165	С
106	Д		136	С		166	В
107	С		137	В		167	В
108	Е		138	А		168	Д
109	С		139	С		169	В
110	В		140	Е		170	В
111	В		141	А		171	Е
112	С		142	Д		172	А
113	Д		143	Е		173	А
114	В		144	В		174	Е
115	В		145	С		175	А
116	А		146	В		176	В
117	В		147	В		177	С
118	Д		148	В		178	С
119	В		149	Е		179	С
120	В		150	С		180	С
121	В		151	А		181	С
122	А		152	С		182	С

ФИГ. 1 (продолжение)

Пр.	Категория	Пр.	Категория	Пр.	Категория	Пр.	Категория	Пр.	Категория
183	В	216	А	249	В	284	А	316	А
184	А	217	В	250	В	285	В	317	А
185	А	218	С	251	Е	286	А	318	А
186	С	219	А	252	В	287	А	319	А
187	В	220	А	253	Е	288	А	320	А
188	С	221	В	254	Д	289	А	321	А
189	В	222	А	255	С	290	А	322	А
190	В	223	В	256	С	291	А	323	В
191	С	224	С	257	С	292	А	324	В
192	В	225	А	258	С	293	А	325	В
193	В	226	С	259	С	294	А	326	А
194	В	227	А	260	Д	295	А	327	А
195	А	228	С	261	С	296	В	328	Е
196	Д	229	С	262	В	297	А	329	Е
197	В	230	А	263	С	298	С	330	Е
198	А	231	В	264	В	299	С	331	С
199	А	232	Д	265	Д	300	В	332	Е
200	Д	233	Е	266	Д	301	С	333	С
201	В	234	С	267	В	302	В	334	Д
202	В	235	С	268	С	303	С	335	С
203	С	236	С	269	С	304	В	336	Д
204	В	237	В	270	С	305	А	337	А
205	С	238	В	271	Д	306	В	338	В
206	В	239	С	272	А	307	А	339	В
207	В	240	С	273	С	308	А	340	С
208	А	241	В	274	Е	309	В	341	В
209	В	242	В	275	Д	310	А	342	Д
210	Д	243	С	278	А	311	А	343	А
211	В	244	В	279	А	312	А	-	-
212	В	245	В	280	А	313	А	-	-
213	А	246	В	281	А	314	А	-	-
214	А	247	Е	282	А	314А	В	-	-
215	В	248	С	283	А	315	А	-	-

ФИГ. 2

Пример	Категория
344	A
345	A
346	A
347	A
348	A
349	A
350	A
351	A
352	A
353	A
354	A
355	A
356	A
357	A
358	A
359	A
360	A
361	A
362	A
363	A
364	A
365	A
366	A
367	A
368	A
369	A
370	A
371	A
372	C
373	C
374	B
375	B
376	A
377	D

ФИГ. 3

Пример	Категория
378	A
379	A
380	A
381	A
382	A
383	A
384	A
385	A
386	A
387	A
388	A
389	A
390	A
391	A
392	A
393	A
394	A
395	A
396	A
397	A
398	A
399	A
400	A