

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042461

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.16

(21) Номер заявки
202090336

(22) Дата подачи заявки
2018.08.20

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ИХ СОЛИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/548,301; 1730225-8

(32) 2017.08.21; 2017.08.24

(33) US; SE

(43) 2020.06.04

(86) PCT/US2018/000354

(87) WO 2019/040107 2019.02.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АКАДИА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (US)

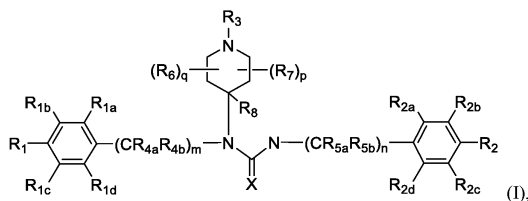
(72) Изобретатель:
Бёрстейн Итан С. (US), Олссон
Роджер, Боргстрём Бьёрн Густав,

Янссон Карл Эрик, Скёльд Никлас
Патрик, Фон Вахенфельдт Хенрик,
Вальстрём Лариса Юдина (SE)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)

(56) WO-A1-2010111353
WO-A2-2009039461
US-A1-2007260064
WO-A1-2006036874
US-A1-2008280886

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



где R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_2 , R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} , R_{2d} , R_3 , R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 , X , m , n , p и q являются такими, как определено в формуле изобретения, их фармацевтически приемлемым солям и стереоизомерам, их применению для лечения заболевания или состояния, связанного с серотониновым рецептором 5-HT_{2A}, и способу лечения таких заболеваний.

B1

042461

042461

B1

Перекрестная ссылка

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/548301, поданной 21 августа 2017 г., и заявке на патент Швеции № 1730225-8, поданной 24 августа 2017 г., содержание которых включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Область техники

В настоящем документе предлагаются соединения и их фармацевтически приемлемые соли для лечения заболеваний и состояний, связанных с серотониновым рецептором 5-HT.

Уровень техники

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-HT), играет важную роль в работе организма млекопитающего. В центральной нервной системе 5-HT является важным нейротрансмиттером и нейромодулятором, который участвует в таких разнообразных моделях поведения и ответах организма, как сон, прием пищи, способность двигаться, воспринимать боль, учиться и запоминать, а также сексуальное поведение, контроль температуры тела и артериального давления. В позвоночнике серотонин играет важную роль в работе систем контроля над афферентными периферическими ноцицепторами (Moulligner, *Rev. Neurol.* 150:3-15, (1994)). Периферические функции сердечно-сосудистой и кроветворной систем, а также желудочно-кишечного тракта тоже приписываются 5-HT. Было обнаружено, что 5-HT опосредует различные сократительные, секреторные и электрофизиологические эффекты, включая сокращение гладкой мускулатуры сосудов и других органов, а также агрегацию тромбоцитов. (Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, 1982; Boullin, *Serotonin In Mental Abnormalities* 1:316 (1978); Barchas et al., *Serotonin and Behavior*, (1973)). Рецепторы подтипа 5-HT_{2A} (также называемый подклассом) широко, но дискретно экспрессируются в мозге человека, включая многие кортикальные и лимбические отделы, а также отделы переднего мозга, которые согласно предположениям задействованы в модуляции высших когнитивных и эмоциональных функций. Рецепторы данного подтипа также экспрессируются на поверхности зрелых тромбоцитов, где они частично опосредуют агрегацию тромбоцитов, которая является одной из первоначальных стадий образования сосудистых тромбов. Учитывая широкое распределение серотонина в организме, будет понятен огромный интерес к лекарственным препаратам, которые воздействуют на серотонинергические системы (Gershon et al., *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); Saxena et al., *J. Cardiovascular Pharmacol.* 15: Supp. 7 (1990)). Серотониновые рецепторы принадлежат к большому семейству генов человека, которое включает в себя трансмембранные белки, функционирующие в роли трансдукторов межклеточной коммуникации. Они существуют на поверхности различных типов клеток (включая нейроны и тромбоциты), где после активации эндогенным лигандом серотонином или вводимыми извне лекарственными препаратами изменяют свою конформационную структуру и впоследствии взаимодействуют с нисходящими медиаторами клеточной сигнализации. Многие из этих рецепторов, включая подкласс 5-HT_{2A}, представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком (G-protein coupled receptors - GPCR), которые передают сигналы посредством активации гуанин-нуклеотид-связывающих белков (G-белков), что приводит к созданию или ингибированию вторичных мессенджеров, таких как циклический АМФ, инозитфосфаты и диацилглицерин. Затем такие вторичные мессенджеры модулируют функцию различных внутриклеточных ферментов, включая киназы и ионные каналы, что в конечном итоге влияет на клеточную возбудимость и функцию.

Было идентифицировано и отнесено к одному из семи семейств (5-HT₁₋₇) по меньшей мере 14 генетически различимых подтипов рецепторов 5-HT. Каждый подтип демонстрирует уникальное распределение, предпочтение в отношении различных лигандов и функциональные корреляты.

Серотонин может быть важным звеном при различных патологических состояниях, таких как некоторые психиатрические расстройства (депрессия, агрессивность, панические атаки, обсессивно-компульсивный синдром, психоз, шизофрения, суицидальные наклонности), некоторые нейродегенеративные расстройства (деменция альцгеймеровского типа, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона), анорексия, булимия, связанные с алкоголизмом расстройства, острые нарушения мозгового кровообращения и мигрень (Meltzer, *Neuropsychopharmacology*, 21:106S-115S (1999); Barnes & Sharp, *Neuropharmacology*, 38:1083-1152 (1999); Glennon, *Neurosci. Biobehavioral Rev.*, 14:35 (1990)).

Учитывая широкое распределение серотонина в организме и его роль многочисленных физиологических и патологических процессах, будет понятен огромный интерес к лекарственным препаратам, которые воздействуют на серотонинергические системы (Gershon et al., *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); Saxena et al., *J. Cardiovascular Pharmacol.* 15: Supp. 7 (1990)).

Было идентифицировано и отнесено к одному из семи семейств (5-HT₁₋₇) по меньшей мере 14 генетически различимых подтипов рецепторов 5-HT, которые опосредуют эффекты серотонина. Каждый подтип демонстрирует уникальное распределение, предпочтение в отношении различных лигандов и функциональные корреляты. Серотониновые рецепторы принадлежат к большому семейству генов человека, которое включает в себя трансмембранные белки, функционирующие в роли трансдукторов межклеточной коммуникации. Они существуют на поверхности различных типов клеток (включая нейроны и тромбоциты), где после активации эндогенным лигандом серотонином или вводимыми извне лекарственными препаратами изменяют свою конформационную структуру и впоследствии взаимодействуют с нисходящими медиаторами клеточной сигнализации. Многие из этих рецепторов, включая подкласс 5-

HT2A, представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белком (G-protein coupled receptors - GPCR), которые передают сигналы посредством активации гуанин-нуклеотид-связывающих белков (G-белков), что приводит к созданию или ингибированию вторичных мессенджеров, таких как циклический АМФ, инозитфосфаты и диацилглицерин. Затем такие вторичные мессенджеры модулируют функцию различных внутриклеточных ферментов, включая киназы и ионные каналы, что в конечном итоге влияет на клеточную возбудимость и функцию.

Рецепторы подтипа 5-HT_{2A} (также называемый подклассом) широко, но дискретно экспрессируются в мозге человека, включая многие кортикальные и лимбические отделы, а также отделы переднего мозга, которые согласно предположениям задействованы в модуляции высших когнитивных и эмоциональных функций. Рецепторы данного подтипа также экспрессируются на поверхности зрелых тромбоцитов, где они частично опосредуют агрегацию тромбоцитов, которая является одной из первоначальных стадий образования сосудистых тромбов.

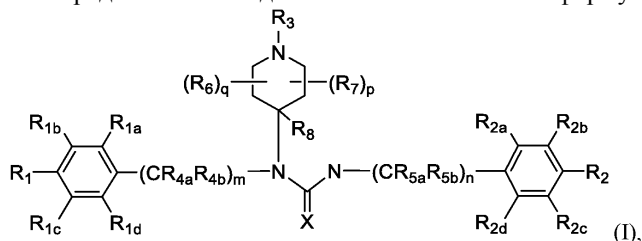
Было обнаружено, что антипсихотические препараты взаимодействуют с большим количеством нейротрансмиттерных рецепторов центральной моноаминергической системы, включая дофаминергические, серотонинергические, адренергические, мускариновые и гистаминергические рецепторы. Вполне вероятно, что терапевтический эффект и побочные явления данных лекарственных препаратов опосредованы отдельными подтипами рецепторов. Высокая степень генетической и фармакологической гомологии между этими подтипами рецепторов препятствует разработке селективных соединений подтипов рецепторов, а также определению нормальной физиологической или патофизиологической роли любого конкретного подтипа рецептора. Таким образом, существует потребность в разработке лекарственных препаратов, которые обладают селективным действием на отдельные классы и подклассы нейротрансмиттерных рецепторов моноаминергической системы.

Согласно общепринятой теории механизмом действия антипсихотических препаратов является антагонизм дофаминовых D₂-рецепторов. К сожалению, вполне вероятно, что подобный антагонизм дофаминовых D₂-рецепторов также опосредует экстрапирамидные побочные эффекты наряду с некоторыми дополнительными нежелательными эффектами использования антипсихотических препаратов, такими как ухудшение симптомов депрессии, ангедония и нарушение когнитивных процессов. Антагонизм рецепторов 5-HT_{2A} является дополнительным молекулярным механизмом лекарственных препаратов с антипсихотическим действием, возможно, вследствие антагонизма повышенной передачи сигнала через серотонинергические системы. Таким образом, антагонисты 5-HT_{2A} являются хорошими кандидатами для лечения психоза без развития экстрапирамидных побочных эффектов или других нежелательных эффектов, связанных с блокадой дофаминовых D₂-рецепторов.

Традиционно предполагается, что такие GPCR как рецептор 5-HT_{2A} существуют в состоянии покоя, только если не будут активированы связыванием агониста (препарата, который активирует рецептор). На сегодняшний день понятно, что многие, если не большинство, моноаминных GPCR, включая серотониновые рецепторы, могут существовать в частично активированном состоянии при отсутствии их эндогенных агонистов. Подобная повышенная базальная активность (конститутивная активность) может ингибироваться соединениями, которые называются обратными агонистами. Как агонисты, так и обратные агонисты обладают внутренней активностью в отношении рецептора, которая заключается в том, что только они могут активировать или инактивировать эти молекулы, соответственно. В противоположность этому, классические, или нейтральные, антагонисты конкурируют против агонистов и обратных агонистов за доступ к рецепторам, однако они не обладают внутренней способностью ингибировать повышенные базальные или конститутивные ответы рецепторов. Следовательно, существует потребность в новых соединениях для изготовления антипсихотических препаратов, нацеленных на серотониновые рецепторы.

Сущность изобретения

В настоящем документе предлагаются соединения в соответствии с формулой (I)



или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

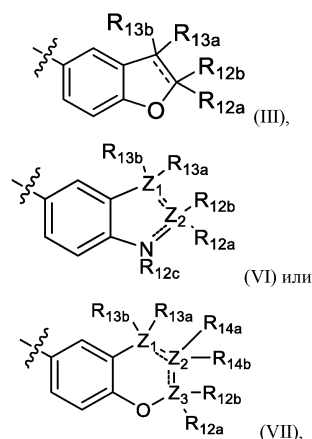
m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

p и q независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R₂ выбран из группы, состоящей из дейтерия, amino-, -OD, галогена, циано, нитро, незамещенного или замещенного C₁₋₆алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆алкенила, незамещенного или замещенного C₂₋₆алкинилокси, незамещенного или замещенного алкинила, незамещенного или замещенного C₂₋₆алкинилокси, незамещенного или замещенного C₁₋₈алкокси, незамещенного или замещенного

C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, циклопропилокси и циклобутилокси;

R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, -OD, галогена, циано, нитро, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенилокси, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкинила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкинилокси, незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующие формулы:

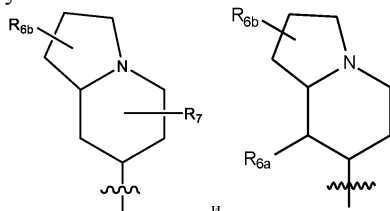


где R_{12a} , R_{12b} , R_{12c} , R_{13a} , R_{13b} , R_{14a} и R_{14b} независимо отсутствуют или выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; Z_1 , Z_2 и Z_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C, N, O и S; и где изображенная пунктиром связь ----- представляет собой необязательную ненасыщенность между атомами, образующими эту связь;

R_3 выбран из водорода, дейтерия, гидроксила, -OD, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, а также незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила; где когда m и n равны 1, то R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} представляют собой водород;

R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси; замещенного или незамещенного C_{6-10} арила; или R_6 и R_3 , взятые вместе с пиперидиновым кольцом и атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют гетероалициклическую кольцевую систему в соответствии со следующими формулами:



где R_{6a} представляет собой галоген, и R_{6b} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила;

R_7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного алкокси;

R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, циано, гидроксила, -OD, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-4} алкенила, замещенного или незамещенного

ного C_{3-6} -циклоалкила, а также замещенного или незамещенного алкокси;

X представляет собой O или S;

где R_1 и R_{1d} представляют собой фтор, и R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} представляют собой водород; и

когда упомянутый заместитель замещается, это означает, что один или более атомов водорода в упомянутом заместителе могут быть замещены группой(ами), индивидуально и независимо выбранной(ыми) из дейтерия, алкила, алкенила, алкинила, C_3 - C_{10} -циклоалкила, C_3 - C_{10} -циклоалкенила, C_3 - C_{10} -циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, арилалкила, гетероарилалкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, оксо, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, O-карбоксо, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, нитро, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и amino; где

алкокси означает -O-алкил,

ацил означает водород, алкил, алкенил, алкинил или арил, связанные в качестве заместителей посредством карбонильной группы;

O-карбоксо означает $-OC(=O)R$,

C-амидо означает $-C(=O)NR_AR_B$,

S-сульфонамидо означает $-SO_2NR_AR_B$,

N-амидо означает $-N(R_A)C(=O)R$,

N-сульфонамидо означает $-N(R_A)SO_2R$,

амино означает $-NR_2$,

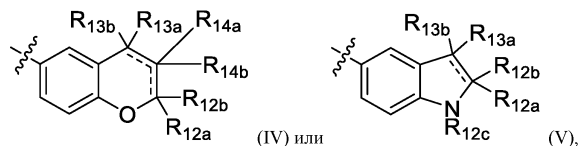
сложный эфир означает $-C(=O)OR$,

сульфинил означает $-S(=O)R$,

сульфонил означает $-SO_2R$,

где R, R_A и R_B независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, C_{3-10} -циклоалкил, C_{3-10} -циклоалкенил, C_{8-12} -циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, арилалкил или (гетероалициклил)алкил; или R_A и R_B могут быть объединены для образования гетероалициклила и гетероарила; алкил означает C_{1-20} алкил; алкенил означает C_{2-20} алкенил; алкинил означает C_{2-20} алкинил; арил означает C_{6-10} арил; гетероарил означает C_{2-9} гетероарил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и гетероалициклил означает 3-18-членный гетероалициклил, содержащий от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы.

Предпочтительно, R_2 , R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} , R_{2d} и R_3 независимо выбраны из незамещенного или замещенного C_{1-6} галогеналкила или незамещенного или замещенного C_{1-6} гидроксиалкила. Также предпочтительно, когда R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующие формулы:



где R_{12a} , R_{12b} , R_{12c} , R_{13a} , R_{13b} , R_{14a} и R_{14b} являются такими, как определено в п.1; и где изображенная пунктиром связь $----$ представляет собой необязательную ненасыщенность между атомами, образующими эту связь.

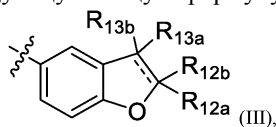
Предпочтительно, R_2 выбран из группы, состоящей из дейтерия, amino, -OD, галогена, циано, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{1-6} галогеналкила, незамещенного или замещенного C_{1-6} гидроксиалкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; R_{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, -OD, галогена, циано, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{1-6} галогеналкила, незамещенного или замещенного C_{1-6} гидроксиалкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и R_{2a} , R_{2b} и R_{2c} представляют собой водород.

Также предпочтительно, когда R_2 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкила,

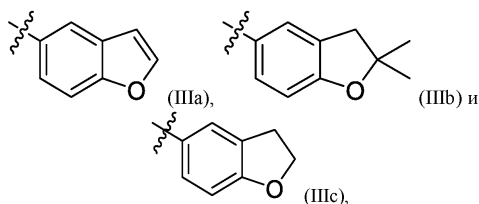
C_{3-4} циклоалкил- C_{1-3} алкила; и R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкила, C_{3-4} циклоалкил- C_{1-3} алкила.

Предпочтительно, когда образованная заместителями R_2 и R_{2b} кольцевая система имеет формулу (III), а R_{12a} и R_{12b} представляют собой водород или метил, и R_{13a} и R_{13b} представляют собой водород или метил.

Предпочтительно, когда R_{2a} , R_{2c} , R_{2d} и R_{2b} , при условии, что R_{2b} не образует кольцевую систему с R_2 , независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, метила, $-CD_3$, метокси, $-OCD_3$, $-OCF_3$ и $-CF_3$. Также предпочтительно, когда R_{2a} , R_{2c} и R_{2b} представляют собой водород, а R_{2d} представляет собой водород, фтор или гидроксил. Также предпочтительно, когда один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой фтор, а другой представляет собой водород, и R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород. Также предпочтительно, когда R_2 , при условии, что R_2 не образует кольцевую систему с R_{2b} , выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, проп-2-ин-1-илокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентил-окси, 4-метил-бутокси, гексил-окси, 4-метилпентокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклобутилокси, циклобутилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 4-фторбутокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси, 4-метоксибутокси, 2-гидроксиэтокси, 1,2-дигидроксиэтил, 2-гидрокси-2,3-диметилбутокси, $-OCF_3$ и (1,3-дифторпропан-2-ил)окси. Предпочтительно, когда R_1 и R_{1d} представляют собой фтор, R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} представляют собой водород; R_2 выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, проп-2-ин-1-илокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентил-окси, 4-метил-бутокси, гексил-окси, 4-метилпентокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклопропилокси, циклобутилокси, циклобутилметокси, циклобутилэтокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 4-фторбутокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси, 4-метоксибутокси, 2-гидроксиэтокси, 1,2-дигидроксиэтил, 2-гидрокси-2,3-диметилбутокси, $-OCF_3$ и (1,3-дифторпропан-2-ил)окси; и R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующую общую формулу:



где R_{12a} и R_{12b} представляют собой водород или метил, R_{13a} и R_{13b} представляют собой водород или метил, а R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород. Также предпочтительно, когда R_1 и R_{1d} представляют собой фтор, R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} представляют собой водород; R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, изопропокси, н-пропокси, аллилокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси и 2,2-дифторэтокси, а R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующую формулу:



а R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород.

Предпочтительно, R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный 2,3-дигидробензофуран-5-ил, незамещенный бензофуран-5-ил и незамещенный 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил.

Предпочтительно, галоген представляет собой фтор.

Предпочтительно, R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксила, $-OD$, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ гетероалициклила, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, а также замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_6$ арила, причем каждое значение s выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3. Также предпочтительно, когда R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-CD_3$, этила, $-CD_2CD_3$, н-пропила, $-CD_2CD_2CD_3$, изопропила, циклопропила, $-CDCD_3CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_iC(=O)OR_{9c}$ и $-(CH_2)_iC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, где R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} независимо представляют собой водород

или C_{1-4} алкил, причем каждое значение t выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3. Также предпочтительно, когда R_3 представляет собой водород или метил.

Предпочтительно, R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} независимо представляют собой водород или метил. Также предпочтительно, когда R_{4a} , R_{4b} и R_{5a} представляют собой водород, а R_{5b} представляет собой метил или водород. Также предпочтительно, когда R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} представляют собой водород, а R_{4b} представляет собой метил или водород. Также предпочтительно, когда R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} представляют собой водород.

Предпочтительно, q равно 0, или R_6 выбран из галогена и C_{1-4} алкила. Также предпочтительно, когда q равно 1. Также предпочтительно, когда R_6 представляет собой фтор.

Предпочтительно, r равно 0.

Предпочтительно, R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, пропила, метокси, этокси, C_{1-2} -галогеналкила и C_{1-2} -галогеналкокси. Также предпочтительно, когда R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$ и $-OCHF_2$. Также предпочтительно, когда R_8 представляет собой водород.

Предпочтительно, X представляет собой O.

Предпочтительно, m и n независимо выбраны из группы, состоящей из 0 и 1. Также предпочтительно, когда m равно 1, а n равно 0 или 1.

Предпочтительно, R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 каждый представляют собой водород; m и n каждый равны 1; r и q равны 0 или 1; X представляет собой O; и R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-CD_3$, этила, $-CD_2CD_3$, n -пропила, $-CD_2CD_2CD_3$, изопропила, циклопропила, $-CD_2CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ и $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, где R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} независимо представляют собой водород или C_{1-4} алкил, причем каждое значение t выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3. Также предпочтительно, когда R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 каждый представляют собой водород; m и n каждый равны 1; r и q равны 0; X представляет собой O; и R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-CD_3$, этила, $-CD_2CD_3$, n -пропила, $-CD_2CD_2CD_3$, изопропила, циклопропила, $-CD_2CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ и $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, где R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} независимо представляют собой водород или C_{1-4} алкил, причем каждое значение t выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3. Более предпочтительно, когда R_3 представляет собой метил или водород. Более предпочтительно, когда R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, n -пропокси, изопропокси, аллилокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси и 2,2-дифторэтокси; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный 2,3-дигидробензофуран-5-ил, незамещенный бензофуран-5-ил и незамещенный 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил.

Предпочтительными соединениями являются соединения, выбранные из группы, состоящей из

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-

метилпропокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-

ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-

илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-

метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-

метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-

метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-фторэтокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-

ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-этоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-

ил)мочевины;

3-{[4-(циклопропокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-

ил)мочевины;

3-{[4-(трет-бутокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-

ил)мочевины;

3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(1-бензофуран-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-метил-1Н-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-метил-1,2-бензоксазол-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,2-диметил-1Н-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[1-(2,4-дифторфенил)этил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-[(хинолин-6-ил)метил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-метил-1,2-бензоксазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(1,3-бензоксазол-6-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(1,3-бензоксазол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-1Н-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-гидрокси-2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(2,2-диметил-2Н-хромен-7-ил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-1H-индазол-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2-метил-1H-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,1-диоксо-2,3-дигидро-1 λ^6 -бензотиофен-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(1,3-бензотиазол-6-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2H-индазол-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-метил-2H-индазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-{[2-($^2\text{H}_3$)метил(1,1,1,3,3,3- $^2\text{H}_6$)пропан-2-ил]окси}фенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(1R)-1-(2,4-дифторфенил)этил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(3-циано-4-метоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-фторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2-хлор-4-метоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-1H-индазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-($^2\text{H}_3$)метоксифенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2-метокси-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3- $^2\text{H}_6$)пропан-2-ил]пиперидин-4-ил}-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-пропоксифенил]метил} мочевины;

3-[(1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(7R,8aS)-октагидроиндолизин-7-ил]-3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]мочевины;

1-[(7R,8aS)-октагидроиндолизин-7-ил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{(хиноксалин-6-ил)метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{(хиноксалин-6-ил)метил} мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1R,3R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(3R,4S)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(3S,4R)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-{[4-(пропан-2-

илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-гидрокси-2,3-диметилбутоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({3-фтор-4-[(2-гидроксиэтоксифенил)метил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1H-индазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({4-[(1R)-1,2-дигидроксиэтил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({4-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(3-метоксипропокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

3-[(4-хлор-3-метоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3S,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил] мочевины;

1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3R,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил] мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-фтор-4-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2-фтор-4-гидроксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-[(4-феноксифенил)метил]мочевины;

3-[(4-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-этоксифенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2Н-1,3-бензодиоксол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[1-(²Н₃)метилпиперидин-4-ил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

3-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[3-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[3-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-[(2-этилгексил)окси]фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил} мочевины;

3-{[4-(трет-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-

ил)мочевины;

1-[(2,6-дифтор-4-метоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{[4-(3-фторпропокси)фенил]метил}-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-{[4-(1,1-дифторэтил)фенил]метил}-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{[4-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]фенил]метил}-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-{[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2Н-хромен-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины и

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2,3-дигидро(2,2,3,3-²H₄)-1-бензофуран-5-ил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины.

Более предпочтительными соединениями являются соединения, выбранные из группы, состоящей из 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

3-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-{[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-{[4-(трет-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-фторэтоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины};

3-[(1-бензофуран-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{[4-(3-фторпропокси)фенил]метил}-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-{[4-(трет-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины};

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-этоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины и

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил} мочевины.

Более предпочтительными соединениями являются соединения, выбранные из группы, состоящей из

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

3-{[4-(циклопропилметоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины};

1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины и

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины.

Предпочтительное соединение представляет собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевину или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Предпочтительное соединение представляет собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил] мочевину или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Предпочтительное соединение представляет собой 3-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Предпочтительное соединение представляет собой 1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевину или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Предпочтительное соединение представляет собой 3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Предпочтительное соединение представляет собой 3-{[4-(циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Предпочтительное соединение представляет собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевину или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Предпочтительное соединение представляет собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевину или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или состояния, связанного с серотониновым рецептором 5-HT_{2A}, у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества любого указанного выше соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. Предпочтительно, предложен способ лечения заболевания или состояния, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из психоза при болезни Паркинсона, галлюцинаций, связанных с болезнью Паркинсона, и бредовых представлений, связанных с болезнью Паркинсона.

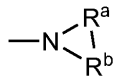
В настоящем изобретении предложено применение любого указанного выше соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для лечения заболевания или состояния, связанного с серотониновым рецептором 5-HT_{2A}. Предпочтительно, предложено применение для лечения заболевания или состояния, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из психоза при болезни Паркинсона, галлюцинаций, связанных с болезнью Паркинсона, и бредовых представлений, связанных с болезнью Паркинсона.

Подробное описание сущности изобретения

Определения.

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. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, на которые ссылается данный документ, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае наличия нескольких определений термина, упомянутого в данном документе, следует руководствоваться определением, представленным в данном разделе, если не указано иное.

В контексте настоящего документа все "R" группы, в том числе, без ограничения, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉, представляют собой заместители, которые могут быть присоединены к указанному атому. Неограничивающий перечень R групп включает в себя, но не ограничивается ими, водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил и гетероалициклил. Если две "R" группы ковалентно связаны с одним и тем же атомом или со смежными атомами, тогда они могут быть "взяты вместе" или "объединены", как определено в настоящем документе, для образования циклоалкильной, арильной, гетероарильной или гетероалициклильной группы. Например, но без ограничения, если R_a и R_b из группы NR_aR_b указаны как "взятые вместе" или "объединенные", это означает, что они ковалентно связаны друг с другом на концевых атомах с образованием кольца, которое содержит азот



Как будет понятно специалисту в данной области, предполагается, что любой заданный атом ненасыщенной валентности, описанный в тексте, формулах, схемах, примерах и фигурах настоящего документа, имеет достаточное количество атомов водорода, чтобы насытить валентность.

В каждом случае, когда группа описана как "незамещенная или замещенная", если она замещенная, заместители (которые могут присутствовать один или более раз, например 1, 2, 3 или 4 раза) независимо выбраны из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, оксо, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, О-карбоксо, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и аминокс, включая моно- и дизамещенные аминокс, а также их защищенные производные. В каждом случае, когда группа, такая как "незамещенная или замещенная" алкильная группа, описана без использования терминов "незамещенная или замещенная", например, "алкил", то это следует

понимать как "незамещенный алкил", только если в настоящем документе отдельно не будет указано, что такая группа может нести заместители. Например, C_{1-6} алкил означает незамещенный алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.

Когда заместитель на группе считается "замещенным", то данный заместитель сам по себе замещается одним или несколькими указанными заместителями. Когда замещается указанный заместитель, это означает, что один или более атомов водорода на указанном заместителе могут быть замещены группой(ами), индивидуально и независимо выбранной(ыми) из дейтерия, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид, оксо, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, О-карбоксии, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамида, N-сульфонамида, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамида и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, а также их защищенные производные. Защитные группы, которые могут образовывать защищенные производные указанных выше заместителей, хорошо известны специалистам в данной области и их можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, которая включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки. В контексте настоящего документа термины "от C_m до C_n ", " C_m-C_n " или " C_{m-n} ", где "m" и "n" представляют собой целые числа, обозначают количество атомов углерода в соответствующей группе. То есть группа может содержать от "m" до "n" атомов углерода включительно. Таким образом, термин " C_1-C_6 -алкильная" группа относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 6 атомов углерода, т.е. CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)-$, $CH_3CH(CH_3)CH_2-$, $CH_3CH(CH_3)CH_2-$ и $(CH_3)_3C-$. Если значения "m" и "n" не заданы по отношению к группе, то подразумеваются самые широкие диапазоны, описанные в данных определениях.

В контексте настоящего документа термин "алкил" относится к группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, которая является полностью насыщенной (отсутствуют двойные и тройные связи). Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (всякий раз, когда она появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как "1-20", относится к каждому целому числу в данном диапазоне, например, "от 1 до 20 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., вплоть до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина "алкил" в случае, если не обозначен числовой диапазон). Алкильная группа также может представлять собой алкил среднего размера, имеющий от 1 до 10 атомов углерода, например, " C_{1-6} ". Алкильная группа также может представлять собой низший алкил, имеющий от 1 до 4 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть обозначена как " C_1-C_4 -алкил", " C_{1-4} алкил" или с помощью аналогичных обозначений. Исключительно в качестве примера термин " C_1-C_4 алкил" или " C_{1-4} алкил" указывает на то, что в алкильной цепи присутствует от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный бутил, пентил, гексил и т.п. При замещении группа(ы) заместителей представляет(ют) собой одну или более групп, индивидуально и независимо выбранных из алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид, оксо, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, О-карбоксии, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамида, N-сульфонамида, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамида и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, а также их защищенные производные. В контексте настоящего документа термин "необязательно", например, "необязательно дейтерированный", означает, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими указанными заместителями, например, один или несколько атомов водорода могут быть замещены одним или несколькими атомами дейтерия.

В контексте настоящего документа термин "алкенил" относится к алкильной группе, которая в прямой или разветвленной углеводородной цепи содержит одну или более двойных связей. Если присутствует более одной двойной связи, двойные связи могут быть конъюгированными или неконъюгированными. Алкенильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода (всякий раз, когда она появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как "от 2 до 20", относится к каждому целому числу в данном диапазоне, например, "от 2 до 20 атомов углерода" означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода и т.д., вплоть до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина "алкенил" в случае, если не обозначен числовой диапазон). При замещении группа(ы) заместителей представляет(ют) собой одну или более групп, индивидуально и независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид, оксо, алкокси, меркапто, алкилтио, циано, галогена, нитро, галогеналкила, галогеналкокси и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, а также их защищенные производные.

В контексте настоящего документа термин "алкинил" относится к алкильной группе, которая в прямой или разветвленной углеводородной цепи содержит одну или более тройных связей. Алкинильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода (всякий раз, когда она появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как "от 2 до 20", относится к каждому целому числу в данном диапазоне, например, "от 2 до 20 атомов углерода" означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода и т.д., вплоть до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина "алкинил" в случае, если не обозначен числовой диапазон). Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. При замещении заместители могут быть выбраны из групп, описанных выше, по отношению к замещению алкенильной группы. В контексте настоящего документа термин "гетеро" относится к гетероатомам, выбранным из азота, кислорода, фосфора и серы.

В контексте настоящего документа термин "гетероалкил" при употреблении самостоятельно или в сочетании с другим термином относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей указанное количество атомов углерода, причем один или более атомов углерода, например, 1, 2, 3 или 4 атома углерода, и связанные атомы водорода были независимо заменены аналогичными или отличными гетероатомами, выбранными из азота, кислорода и серы. Заменяемые атомы углерода могут находиться в середине или на конце алкильной группы. Примеры гетероалкила включают без ограничения -S-алкил, -O-алкил, -NH-алкил, -алкилен-O-алкил и т.д. В контексте настоящего документа термин "арил" относится к карбоциклическому (цельноуглеродному) кольцу или к двум или более сочлененным кольцам (кольца, которые имеют два смежных атома), которые имеют полностью делокализованную систему π -электронов. Примеры арильных групп включают без ограничения бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной. При замещении атомы водорода замещаются группой(ами) заместителей, которая(ые) представляет(ют) собой одну или более групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид, оксо, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, O-карбоксии, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, нитро, силила, сульфенила, сульфенила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, а также их защищенные производные. При замещении заместители на арильной группе могут образовывать неароматическое кольцо, конденсированное с арильной группой, включая циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и гетероциклил.

В контексте настоящего документа термин "гетероарил" относится к моноциклической или полициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной системой π -электронов), в которой по меньшей мере один из атомов в кольцевой системе представляет собой гетероатом, т. е. отличный от углерода элемент, включая без ограничения азот, кислород и серу. Примеры моноциклического "гетероарила" включают без ограничения фуран, тиофен, фталазин, пиррол, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, триазол, тиadiaзол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, тетразол, оксадиазол и триазин. Примеры полициклического "гетероарила" включают без ограничения хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, индол, пурины, бензофуран, бензотиофен, бензопираноны (например, кумарин, хромон и изокумарин). Гетероарил может быть замещенным. При замещении атомы водорода замещаются группой(ами) заместителей, которая(ые) представляет(ют) собой одну или более групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксид, оксо, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, O-карбоксии, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, нитро, силила, сульфенила, сульфенила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, а также их защищенные производные. При замещении заместители на гетероарильной группе могут образовывать неароматическое кольцо, конденсированное с арильной группой, включая циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и гетероциклил.

"Аралкил" или "арилалкил" представляет собой арильную группу, связанную в качестве заместителя алкиленовой группой. Алкиленовая и арильная группа аралкила может быть замещенной. Примеры включают без ограничения бензил, замещенный бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил и нафтилалкил. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу. "Гетероаралкил" или "гетероарилалкил" представляет собой гетероарильную группу, связанную в качестве заместителя алкиленовой группой. Алкиленовая и гетероарильная группа гетероаралкила может быть замещенной. Примеры включают без ограничения 2-тиенилметил, 3-тиенилметил, фурилметил, тиенилэтил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазолилалкил, пиразолилалкил и имидазолилалкил, а также их замещенные и бензо-конденсированные аналоги. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу. "Алкилен" представляет собой прямоцепочечную группу прикрепления, которая образует связи для соединения молекулярных фрагментов посредством их концевых атомов углерода. Алкилен может иметь от 1 до 20 атомов углерода. Алкилен также может представлять собой ал-

килен среднего размера, имеющий от 1 до 10 атомов углерода, например, "C₁₋₆". Также алкилен может представлять собой низший алкилен, имеющий от 1 до 4 атомов углерода. Алкилен может быть обозначен как "C₁-C₄-алкилен", "C₁₋₄алкилен" или с помощью аналогичных обозначений. Неограничивающие примеры включают в себя метиленовую (-CH₂-), этиленовую (-CH₂CH₂-), пропиленовую (-CH₂CH₂CH₂-) и бутиленовую (-CH₂)₄ группы. В случае метилена два соединенных фрагмента связаны с одним и тем же атомом углерода. Низшая алкиленовая группа может быть замещенной.

В контексте настоящего документа термин "гетероалкилен" при употреблении самостоятельно или в сочетании с другим термином относится к алкиленовой группе, содержащей указанное количество атомов углерода, причем один или более атомов углерода, например, 1, 2, 3 или 4 атома углерода, были независимо замещены аналогичными или отличными гетероатомами, выбранными из кислорода, серы и азота. Примеры гетероалкилена включают без ограничения -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- и т.п.

В контексте настоящего документа термин "алкилиден" относится к двухвалентной группе, такой как =CR'R", которая присоединена к одному атому углерода другой группы, образуя двойную связь. Алкилиденные группы включают без ограничения метилиден (=CH₂) и этилиден (=CHCH₃). В контексте настоящего документа термин "арилалкилиден" относится к алкилиденной группе, в которой R' или R" представляет собой арильную группу. Алкилиденная группа может быть замещенной. В контексте настоящего документа термин "алкокси" относится к группе -OR, где R представляет собой алкил, например, метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, амокси, трет-амокси и т.п. Алкокси может быть замещенным.

В контексте настоящего документа термин "алкилтио" относится к формуле -SR, где R представляет собой алкил, как определено выше, например метилмеркапто, этилмеркапто, н-пропилмеркапто, 1-метилэтилмеркапто (изопропилмеркапто), н-бутилмеркапто, изобутилмеркапто, втор-бутилмеркапто, трет-бутилмеркапто и т.п.

Алкилтио может быть замещенным.

В контексте настоящего документа термины "арилокси" и "арилтио" относятся к RO- и RS-, где R представляет собой арил, как определено выше, например, фенокси, нафталенилокси, азуленилокси, антраценилокси, нафталенилтио, фенилтио и т.п. Как арилокси, так и арилтио могут быть замещенными.

В контексте настоящего документа термин "алкенилокси" относится к формуле -OR, где R представляет собой алкенил, как определено выше, например, винилокси, пропенилокси, н-бутенилокси, изобутенилокси, втор-пентенилокси, трет-пентенилокси и т.п. Алкенилокси может быть замещенным.

В контексте настоящего документа термин "ацил" относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу или арилу, связанных в качестве заместителей посредством карбонильной группы. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил.

Ацил может быть замещенным.

В контексте настоящего документа термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенной (отсутствуют двойные связи) моно- или полициклической углеводородной кольцевой системе. При наличии двух или более колец кольца могут быть соединены вместе в конденсированную, соединенную мостиковой связью или спирокольцевую систему. Циклоалкильные группы могут содержать от C₃ до C₁₀, например, от C₃ до C₆. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Типичные циклоалкильные группы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п. В случае замещения заместитель(и) может(гут) представлять собой алкил или выбранный из вышеуказанных по отношению к замещению алкильной группы, если не указано иное. При замещении заместители на циклоалкильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкильной группой, включая арил и гетероарил.

В контексте настоящего документа термин "циклоалкенил" относится к циклоалкильной группе, которая содержит одну или более двойных связей в кольце, однако если таких связей присутствует больше одной, они не могут образовать полностью делокализованную систему пи-электронов в кольце (в противном случае группа будет "арильной", как определено в настоящем документе). При наличии двух или более колец кольца могут быть связаны вместе в конденсированную, соединенную мостиковой связью или спирокольцевую систему. Циклоалкенильные группы могут содержать от C₃ до C₁₀, например, от C₃ до C₈ или от C₅ до C₁₀. Например, C₃₋₈циклоалкенил включает C₄₋₈циклоалкенил, C₅₋₈циклоалкенил или C₆₋₈циклоалкенил. Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. При замещении заместитель(и) может(гут) представлять собой арил или быть выбран(ы) из групп, описанных выше, по отношению к замещению алкильной группы, если не указано иное. При замещении заместители на циклоалкенильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкенильной группой, включая арил и гетероарил.

В контексте настоящего документа термин "циклоалкинил" относится к циклоалкильной группе, которая содержит одну или более тройных связей в кольце. При наличии двух или более колец кольца могут быть соединены вместе в конденсированную, соединенную мостиковой связью или спирокольцевую систему. Циклоалкинильные группы могут содержать от C₈ до C₁₂. Циклоалкинильная группа может

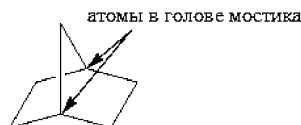
быть незамещенной или замещенной. При замещении заместитель(и) может(гут) представлять собой арил или быть выбран(ы) из групп, описанных выше, по отношению к замещению алкильной группы, если не указано иное. При замещении заместители на циклоалкильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкильной группой, включая арил и гетероарил.

В контексте настоящего документа "гетероалициклический" или "гетероалициклил" относится к 3-18-членному кольцу, которое состоит из атомов углерода и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Гетероалициклические или гетероалициклильные группы могут содержать от C_2 до C_{10} , в некоторых вариантах осуществления они могут содержать от C_2 до C_9 , а в других вариантах осуществления - от C_2 до C_8 . "Гетероалициклические" или "гетероалициклильные" группы могут представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть соединена вместе в конденсированную, соединенную мостиковой связью или спирокольцевую систему; атомы азота, углерода и серы в "гетероалициклической" или "гетероалициклильной" группе могут быть окисленные; азот может быть кватернизирован; кольца могут также содержать одну или более двойных связей при условии, что они не образуют полностью делокализованную систему π -электронов по всем кольцам, примеры включают 2Н-бензо[b][1,4]оксазин-3(4Н)-он, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[d]оксазол, 2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол, индолин, 1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он и бензо[d]оксазол-2(3Н)-он. Гетероалициклильные группы могут быть незамещенными или замещенными. При замещении заместители могут представлять собой одну или более групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, оксо, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, О-карбоксы, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и amino, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, а также их защищенные производные. Примеры таких "гетероалициклических" или "гетероалициклильных" групп включают без ограничения азепинил, диоксаланил, имидазолинил, морфолинил, оксетанил, фуранил, оксиранил, пиперидинил N-оксид, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, пиранил, 4-пиперидонил, пирозолидинил, 2-оксопирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид и тиаморфолинил сульфон. При замещении заместители на гетероалициклильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с гетероалициклильной группой, включая арил и гетероарил.

Термин "конденсированное бициклическое кольцо" относится к кольцевой системе, в которой два кольца имеют два смежных атома. Два кольца имеют одну ковалентную связь. Примером конденсированного бициклического кольца является декалин.

Термин "спиробициклическое кольцо" относится к бициклическому кольцу, в котором два кольца имеют один общий атом.

Термин "мостиковая кольцевая система" относится к кольцевой системе, в которой два кольца имеют три или более общих атома. Два атома в голове мостика разделены мостиком, содержащим по меньшей мере один атом. Конкретным примером является норборнан, также известный как бицикло[2.2.1]гептан. Структура бицикло[2.2.1]гептана представлена ниже, где также указаны атомы в голове мостика



"(Циклоалкил)алкил" представляет собой циклоалкильную группу, связанную в качестве заместителя алкиленовой группой. Алкилен и циклоалкил в (циклоалкил)алкиле могут быть замещенными. Примеры включают без ограничения циклопропилметил, циклобутилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилэтил, циклопропилизопропил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогептилметил и т.п. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

"(Циклоалкенил)алкил" представляет собой циклоалкенильную группу, связанную в качестве заместителя алкиленовой группой. Алкилен и циклоалкенил в (циклоалкенил)алкиле могут быть замещенными. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

"(Циклоалкинил)алкил" представляет собой циклоалкинильную группу, связанную в качестве заместителя алкиленовой группой. Алкилен и циклоалкинил в (циклоалкинил)алкиле могут быть замещенными. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

В контексте настоящего документа термин "галоген" или "галогено" относится к фтору (F), хлору (Cl), бром (Br) или йоду (I).

В контексте настоящего документа термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, в которой

один или более атомов водорода замещены атомом галогена.

Такие группы включают без ограничения хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил и 1-хлор-2-фторметил, 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным.

В контексте настоящего документа термин "галогеналкокси" относится к RO-группе, в которой R представляет собой галогеналкильную группу. Такие группы включают без ограничения хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси и 1-хлор-1-фторметокси, 2-фторизобутокси. Галогеналкокси может быть замещенным.

Термин "О-карбоксии"-группа относится к "RC(=O)O-" группе, в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил или (гетероалициклил)алкил, как определено в настоящем документе. О-карбоксии может быть замещенным.

Термин "С-карбоксии"-группа относится к "-C(=O)OR" группе, в которой R соответствует определению по отношению к О-карбоксии. С-карбоксии может быть замещенным.

Термин "тригалогенметансульфониловая" группа относится к "X₃CSO₂-" группе, в которой X представляет собой галоген.

Изображенная пунктиром связь, ----, представляет собой необязательную ненасыщенность между атомами, образующими эту связь. Такая связь может быть ненасыщенной (например, C=C, C=N, C=O) или насыщенной (например, C-C, C-N, C-O). В случае наличия обозначенной пунктиром связи в кольцевой системе она может являться частью ароматической кольцевой системы.

"Нитро"-группа относится к группе -NO₂.

"Циано"-группа относится к группе "-CN".

"Цианато"-группа относится к группе "-OCN".

"Изоцианато"-группа относится к группе "-NCO".

"Тиоцианато"-группа относится к группе "-SCN".

"Карбонильная" группа относится к группе "-C(=O)-".

"Тиокарбонильная" группа относится к группе "-C(=S)-".

"Оксо"-группа относится к группе "=O".

"Гидроксии"-группа или "гидроксильная" группа относится к группе "-OH".

"Изотиоцианато"-группа относится к группе "-NCS".

Термин "сульфинил"-группа относится к группе "-S(=O)-R", в которой R соответствует определению по отношению к О-карбоксии. Сульфинил может быть замещенным.

Термин "сульфонил"-группа относится к группе "SO₂R", в которой R соответствует определению по отношению к О-карбоксии. Сульфонил может быть замещенным.

Термин "S-сульфонамидо"-группа относится к группе "-SO₂NR_AR_B", в которой R_A и R_B независимо друг от друга могут соответствовать определению по отношению к R-группе, как определено для О-карбоксии, или могут быть объединены для образования кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₃₋₈циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃₋₈циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероалициклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. S-сульфонамидо может быть замещенным.

Термин "N-сульфонамидо"-группа относится к группе "RSO₂N(R_A)", в которой R и R_A независимо друг от друга могут соответствовать определению по отношению к R-группе, как определено для О-карбоксии. N-сульфонамидо может быть замещенным.

Термин "тригалогенметансульфонамидо"-группа относится к группе "X₃CSO₂N(R)", в которой X представляет собой галоген, а R соответствует определению по отношению к О-карбоксии. Тригалогенметансульфонамидо может быть замещенным.

Термин "С-амидо"-группа относится к группе "-C(=O)NR_AR_B", в которой R_A и R_B независимо друг от друга могут соответствовать определению по отношению к R-группе, как определено для О-карбоксии, или могут быть объединены для образования кольцевой системы, выбранной из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₃₋₈циклоалкила, замещенного или незамещенного C₃₋₈циклоалкенила, замещенного или незамещенного гетероалициклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. С-амидо может быть замещенным.

Термин "N-амидо"-группа относится к группе "RC(=O)NR_A", в которой R и R_A независимо друг от друга могут соответствовать определению по отношению к R-группе, как определено для О-карбоксии. N-амидо может быть замещенным.

Термин "сложный эфир" относится к группе "-C(=O)OR", в которой R соответствует определению по отношению к О-карбоксии. Сложный эфир может быть замещенным.

Низший алкоксиалкил относится к алкоксигруппе, связанной посредством низшей алкиленовой группы. Низший алкоксиалкил может быть замещенным.

Термин "амин" или "амино" относится к "RNH₂" (первичный амин), "R₂NH" (вторичный амин), "R₃N" (третичный амин). Аминогруппа может быть замещенной.

Аминоалкил относится к аминогруппе, связанной посредством низшей алкиленовой группы. Аминоалкил может быть замещенным.

В контексте настоящего документа "0" (ноль), например, по отношению к подстрочной букве, указывает на ее отсутствие. Например, $-(CH_2)_S-C_{2-6}$ алкил, где S может равняться "0", означает, что группа $-(CH_2)-$ отсутствует, а оставшейся группой является $-C_{2-6}$ алкил.

Любая незамещенная или монозамещенная аминогруппа на соединении из настоящего документа может быть преобразована в амид, любая гидроксильная группа может быть преобразована в сложный эфир, а любая карбоксильная группа может быть преобразована в амид или сложный эфир с помощью методов, хорошо известных специалистам в данной области (см., например, Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999).

Применяемые в данном документе аббревиатуры для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, если не указано иное, соответствуют их общему употреблению, признанным аббревиатурам или требованиям Комиссии IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре (см., Biochem. 11:942-944 (1972)).

Приведенные ниже термины, которые используются в настоящем документе, имеют общепринятое значение в химической литературе.

EtOAc - этилацетат;
 DIEA - N,N-диизопропилэтиламин;
 HCl - хлористоводородная кислота;
 DMF - N,N-диметилформамид;
 ТГФ - тетрагидрофуран;
 CDCl₃ - хлороформ-d;
 ДМСО-d₆ диметилсульфоксид-d₆;
 MgSO₄ - сульфат магния;
 POCl₃ - оксихлорид фосфора(V);
 KOH - гидроксид калия;
 NaOH - гидроксид натрия;
 Na₂SO₄ - сульфат натрия;
 K₂CO₃ - карбонат калия;
 Na₂CO₃ - карбонат натрия;
 ТФУ - трифторуксусная кислота;
 Вос трет-бутоксикарбонил;
 FMOC фторенилметилоксикарбонил;
 FMOC-Cl - 9-фторенилметоксикарбонил хлорид;
 TEOC - 2-(триметилсилил)этоксикарбонил;
 экв. - эквиваленты;
 мин - минуты;
 кат. - каталитический;
 HCl - хлористоводородная кислота;
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография.

Следует понимать, что в любом соединении, описанном в настоящем документе и имеющем один или более стереоцентров или хиральных центров, если абсолютная стереохимия не была четко указана, тогда каждый центр может независимо иметь R-конфигурацию, S-конфигурацию или их смесь. Таким образом, соединения, предлагаемые в настоящем документе, могут быть энантиомерно чистыми или быть стереоизомерными смесями. Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем документе, могут быть скалемическими смесями. В дополнение следует понимать, что в любом соединении, имеющем одну или более двойных связей, образующих геометрические изомеры, которые могут быть определены как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой E или Z либо их смесь. Также подразумевается, что включены все таутомерные формы.

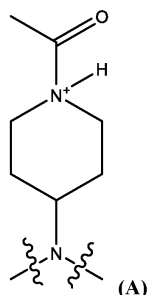
В контексте настоящего документа термины "таутомер" и "таутомерный" относятся к альтернативным вариантам соединения, описанного в настоящем документе, которое отличается по положению протона. Неограничивающие примеры включают в себя кето-енольный и имин-енаминный таутомеры или таутомерные формы гетероарильных групп, содержащие кольцевой атом, присоединенный как к фрагменту кольца -NH-, так и к фрагменту кольца =N-, например пиразолы, имидазолы, бензимидазолы, триазолы и тетразолы.

Следует понимать, что в соединениях, описанных в настоящем документе, могут присутствовать изотопы. Любой химический элемент, представленный в структуре соединения, может содержать любой изотоп указанного элемента. Например, в соединении, описанном в настоящем документе, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая без ограничения водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Таким образом, ссылка в настоящем документе на соединение охватывает все потенциальные изотопные формы, если из контекста явно не следует иное. Например, термин "метил" включает в себя -CH₃, -CD₃, -CH₂D и т.д.

В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая не отменяет биологическую активность и свойства этого соединения. Фармацевти-

ческие соли могут быть получены путем реакции соединения, описанного в настоящем документе, с кислотой или основанием. Соли, полученные путем реакции с основанием, включают в себя без ограничения соль аммония (NH_4^+); соли щелочных металлов, например, без ограничения натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например, без ограничения кальция или магния; соли органических оснований, например, без ограничения дициклогексиламина, пиперидина, пиперазина, метилпиперазина, N-метил-D-глюкамина, диэтиламина, этилендиамина, трис(гидроксиметил)метиламина; а также соли с аминогруппой аминокислот, например, без ограничения аргинина и лизина. Полезные соли, полученные путем реакции с кислотой, включают в себя без ограничения ацетаты, адипинаты, аспартаты, аскорбаты, бензоаты, бутираты, капрат, капроат, каприлат, камзилаты, цитраты, деканоаты, формиаты, fumarаты, глюконаты, глутарат, гликоляты, гексаноаты, лаураты, лактаты, малеаты, нитраты, олеаты, оксалаты, октаноаты, пропаноаты, пальмитаты, фосфаты, себацаты, сукцинаты, стеараты, сульфаты, сульфонаты, такие как метансульфонаты, этансульфонаты, п-толуолсульфонаты, салицилаты, тартраты и тозилаты. Фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты представляют собой комплексы соединения с одной или более молекул растворителя или воды, или от 1 до около 100, или от 1 до около 10, или от 1 до около 2, 3 или 4 молекул растворителя или воды.

В контексте настоящего документа термин "пролекарственный препарат" относится к соединению, которое может не быть фармацевтически активным, однако которое превращается в активное лекарство при введении *in vivo*. Пролекарственный препарат может быть разработан с возможностью изменять метаболическую стабильность или характеристики транспорта лекарственного препарата, маскировать побочные эффекты или токсичность, улучшать вкусовые качества лекарственного препарата или изменять другие характеристики или свойства лекарственного препарата. Пролекарственные препараты часто являются полезными, потому что их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, в отличие от исходного лекарственного средства. Пролекарственный препарат также может иметь более высокую растворимость, чем исходное лекарственное средство, в фармацевтических композициях. Неограничивающим примером пролекарственного препарата является соединение, описанное в настоящем документе, которое вводится в виде сложного эфира ("пролекарственный препарат"), чтобы способствовать всасыванию через клеточную мембрану, где растворимость в воде является пагубной для подвижности, но которое затем метаболически гидролизуется в карбоновую кислоту (активный компонент) при попадании внутрь клетки, где растворимость в воде является полезной. Дополнительным примером пролекарственного препарата может быть короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, в которой пептид метаболизируется *in vivo* с высвобождением активного исходного соединения. Благодаря знанию фармакодинамических процессов и метаболизма лекарственных препаратов *in vivo*, специалисты в данной области после того, как будет известно фармацевтически активное соединение, смогут разработать пролекарственные препараты данного соединения (см., например, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388-392). Конкретный пример пролекарственных препаратов относится к образованию азотистого основания, содержащего пиперидиловую группу по формуле (I), в которой азотистое основание может быть образовано путем метаболического расщепления группы, присоединенной к азоту в пиперидиловой группе, образующей азотистое основание, например, как показано в формуле A. Конкретными примерами являются ациловая и тозильная группы, присоединенные к азоту



Термин "антилекарство" относится к соединению или композиции, действующим против запрещенных лекарств или их использования. Соединения по настоящей заявке могут выступать как антилекарства.

В контексте документа термин "модулировать" активность рецептора означает либо активировать его, т.е. повышать его клеточную функцию по сравнению с исходным уровнем, измеренным в конкретной среде, в которой он находится, или деактивировать его, т.е. снижать его клеточную функцию по сравнению с исходным уровнем, измеренным в конкретной среде, в которой он находится, и/или делать его вообще неспособным выполнять свою клеточную функцию даже в присутствии природного партнера по связыванию. Природный партнер по связыванию является эндогенной молекулой, которая выступает в качестве агониста для этого рецептора. Термин "агонист" определяется как соединение, которое повышает базальную активность рецептора (т.е. передачу сигнала, опосредованную этим рецептором).

В контексте настоящего документа термин "частичный агонист" относится к соединению, обладающему аффинностью к рецептору, однако в отличие от агониста при связывании с рецептором демонстрирующему только частичную степень фармакологического ответа, обычно ассоциируемого с рецептором, даже если соединением занято значительное количество рецепторов.

Термин "обратный агонист" определяется как соединение, которое снижает или подавляет базальную активность рецептора, так что соединение технически не является антагонистом, а скорее агонистом с отрицательной внутренней активностью. В контексте настоящего документа термин "антагонист" относится к соединению, которое связывается с рецептором для образования комплекса, который не дает никаких ответов, как если бы этот рецептор был незанят. Антагонист ослабляет действие агониста на рецепторе. Антагонист может обратимо или необратимо связываться, эффективно устраняя активность рецептора на постоянной основе или по меньшей мере до того, как этот антагонист метаболизируется, диссоциируется или будет удален любым другим способом вследствие физического или биологического процесса. В контексте настоящего документа термин "субъект" относится к животному, которое подвергается лечению, наблюдению или эксперименту. Термин "животное" включает в себя холоднокровных и теплокровных позвоночных и беспозвоночных, например, птиц, рыб, ракообразных, рептилий и, в частности, млекопитающих. Термин "млекопитающее" включает в себя без ограничений мышей; крыс; кроликов; морских свинок; собак; кошек; овец; коз; коров; лошадей; приматов, таких как обезьяны, шимпанзе, высшие приматы и, в частности, люди.

В контексте настоящего документа термин "пациент" относится к субъекту, который проходит лечение при участии медицинского работника, такого как врач или ветеринарный врач, в попытке вылечить или по меньшей мере облегчить эффекты определенного заболевания или нарушения, либо в попытке в первую очередь предотвратить возникновение такого заболевания или нарушения. В контексте настоящего документа термин "носитель" относится к соединению, которое облегчает внедрение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничения, диметилсульфоксид (ДМСО) является широко используемым носителем, который облегчает проникновение многих органических соединений в клетки или ткани субъекта.

В контексте настоящего документа термин "разбавитель" относится к ингредиенту фармацевтической композиции, который не обладает фармакологической активностью, однако может быть необходимым или желаемым с фармацевтической точки зрения. Например, разбавитель может использоваться для увеличения массы эффективного лекарственного препарата, масса которого слишком мала для производства или введения. Также разбавитель может представлять собой жидкость для растворения лекарственного препарата, который подлежит введению путем инъекции, приема внутрь или ингаляции. Распространенной формой разбавителя в данной области является водный буферный раствор, такой как без ограничения фосфатно-солевой буфер, который имитирует композицию человеческой крови.

В контексте настоящего документа термин "вспомогательное вещество" относится к инертному веществу, которое добавляется в фармацевтическую композицию для придания композиции, помимо прочего, массы, однородности, стабильности, связывающей способности, смазывающей способности, способности распадаться и т.д. "Разбавитель" является разновидностью вспомогательного вещества. Термин "рецептор" предназначен для включения любых молекул, которые присутствуют внутри или на поверхности клетки и могут повлиять на клеточную физиологию в случае ингибирования или стимулирования лигандом. Как правило, рецептор содержит внеклеточный лиганд-связывающий домен, трансмембранный домен, который закрепляет рецептор в клеточной мембране, а также цитоплазматический домен, который генерирует клеточный сигнал в ответ на связывание лиганда ("передача сигнала"). Рецептор также включает в себя любую внутриклеточную молекулу, которая в ответ на лигирование генерирует сигнал. Рецептор также включает в себя любую молекулу, которая имеет характерную для рецептора структуру, однако без идентифицируемого лиганда. В дополнение рецептор включает в себя усеченный, модифицированный, мутированный рецептор или любую молекулу, содержащую часть или все последовательности рецептора.

Термин "лиганд" предназначен для включения любого вещества, которое взаимодействует с рецептором.

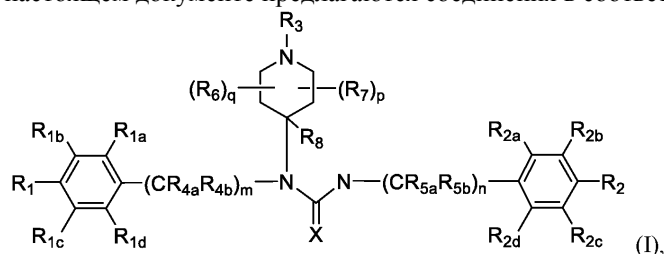
Термины "селективный" или "селективность" определяются как способность соединения генерировать желаемый ответ конкретного типа, подтипа, класса или подкласса рецепторов, при этом практически не вызывая ответа от других типов рецепторов. Термины "селективный" или "селективность" по отношению к одному или более конкретным подтипам соединения означают способность соединения повышать активность подтипов, при этом незначительно повышая активность других подтипов или не повышая такую активность вообще. Селективность соединения между рецепторами-мишенями может, например, определяться соотношением степеней активности или аффинности для этих мишеней. Например, соединение будет обладать 10-кратной селективностью в отношении Мишени 1 по сравнению с Мишенью 2, если указанное соединение будет иметь значение pK_i 10 nM для Мишени 1 и 100 nM для Мишени 2. Таким образом, указанное соединение будет в 10 раз более эффективным в отношении Мишени 1, т.е. его селективность для Мишени 1 будет в 10 раз выше. В контексте настоящего документа термин " IC_{50} " относится к количеству, концентрации или дозе определенного тестируемого соединения,

при которых достигается 50%-ное ингибирование максимального ответа. IC_{50} можно определить путем анализа. Анализ может представлять собой анализ R-SAT®, как описано в настоящем документе, однако не ограничивается им.

В контексте настоящего документа термин " EC_{50} " относится к количеству, концентрации или дозе определенного тестируемого соединения, которые вызывают дозозависимый ответ при 50% от максимального уровня экспрессии для конкретного ответа, который индуцируется, провоцируется или стимулируется определенным тестируемым соединением, в ходе анализа, который измеряет такой ответ, например, без ограничения в ходе анализа R-SAT®, как описано в настоящем документе. В контексте настоящего документа термин " pK_i " относится к отрицательному логарифму K_i , равновесной константы диссоциации комплекса антагонист-рецептор, измеренной путем функционального исследования антагонистов или радиолигандного анализа, например, анализа R-SAT®, как описано в настоящем документе. В контексте настоящего документа термин "совместное введение" фармакологически активных соединений относится к доставке двух или более отдельных химических объектов *in vitro* или *in vivo*. Совместное введение означает одновременную доставку отдельных агентов; одновременную доставку смеси агентов; а также доставку одного агента с последующей доставкой второго агента или дополнительных агентов. Вводимые совместно агенты, как правило, предназначены для действия в комбинации друг с другом.

Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном или человеке, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой специалист, и который включает в себя облегчение или смягчение симптомов заболевания, которое подвергается лечению.

В контексте настоящего документа термин "предотвращать/предотвращение" не следует воспринимать как означающий, что состояние и/или заболевание не возникнут снова после использования соединения или фармацевтической композиции в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, для обеспечения предотвращения. Более того, данный термин также не следует воспринимать как означающий, что состояние не возникнет, по меньшей мере в некоторой степени, после подобного использования с целью предотвращения указанного состояния. Скорее, термин "предотвращать/предотвращение" означает, что состояние, которое нужно предотвратить, в случае повторного возникновения, несмотря на подобное использование, будет менее тяжелым, чем без подобного использования. Соединения В настоящем документе предлагаются соединения в соответствии с формулой (I)



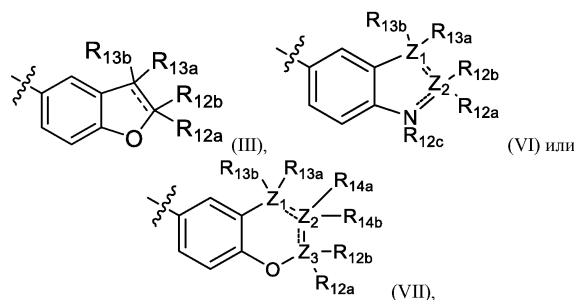
или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

p и q независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R_1 и R_{1d} представляют собой фтор, и R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} представляют собой водород;

R_2 выбран из группы, состоящей из дейтерия, amino, -OD, галогена, циано, нитро, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного алкенила, незамещенного или замещенного алкенилокси, незамещенного или замещенного алкинила, незамещенного или замещенного алкинилокси, незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, циклопропилокси и циклобутилокси; R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, -OD, галогена, циано, нитро, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного алкенила, незамещенного или замещенного алкенилокси, незамещенного или замещенного алкинила, незамещенного или замещенного алкинилокси, незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующие формулы:

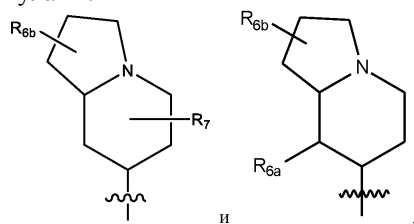


где R_{12a}, R_{12b}, R_{12c}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a} и R_{14b} независимо отсутствуют или выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, C₁₋₄алкила и C₁₋₄алкокси; Z₁, Z₂ и Z₃ независимо выбраны из группы, состоящей из C, N, O и S; и где изображенная пунктиром связь ----- представляет собой необязательную ненасыщенность между атомами, образующими эту связь;

R₃ выбран из водорода, дейтерия, гидроксила, -OD, незамещенного или замещенного C₁₋₆алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆алкенила, незамещенного или замещенного C₃₋₆циклоалкила, незамещенного или замещенного C₃₋₆гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C₆₋₁₀арила, а также замещенного или незамещенного C₂₋₉гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

R_{4a}, R_{4b}, R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, а также незамещенного или замещенного C₁₋₆алкила; где когда m и n равны 1, то R_{4a}, R_{4b}, R_{5a}, R_{5b} представляют собой водород.

R₆ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, а также замещенного или незамещенного C₁₋₄алкокси; замещенного или незамещенного C₆₋₁₀арила; или R₆ и R₃, взятые вместе с пиперидиновым кольцом и атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют гетероалициклическую кольцевую систему в соответствии со следующими формулами:



где R_{6a} представляет собой галоген, и R_{6b} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, а также замещенного или незамещенного C₁₋₄алкокси, замещенного или незамещенного C₆₋₁₀арила;

R₇ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, а также замещенного или незамещенного алкокси;

R₈ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, циано, гидроксила, -OD, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₄алкенила, замещенного или незамещенного C₃₋₆циклоалкила, а также замещенного или незамещенного алкокси;

X представляет собой O или S; и

когда упомянутый заместитель замещается, это означает, что один или более атомов водорода в упомянутом заместителе могут быть замещены группой(ами), индивидуально и независимо выбранной(ыми) из дейтерия, алкила, алкенила, алкинила, C₃-C₁₀-циклоалкила, C₃-C₁₀-циклоалкенила, C₃-C₁₀-циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, арилалкила, гетероарилалкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, оксо, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, O-карбоксо, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамида, N-сульфонамида, нитро, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамида и amino; где

алкокси означает -O-алкил,

ацил означает водород, алкил, алкенил, алкинил или арил, связанные в качестве заместителей посредством карбонильной группы;

O-карбоксо означает -OC(=O)R,

C-амидо означает -C(=O)NR_AR_B,

S-сульфонамидо означает -SO₂NR_AR_B,

N-амидо означает -N(R_A)C(=O)R,

N-сульфонамидо означает -N(R_A)SO₂R,

амино означает -NR₂,

сложный эфир означает -C(=O)OR,

сульфинил означает $-S(=O)R$,

сульфонил означает $-SO_2R$,

где R , R_A и R_B независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил, C_{8-12} циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалицикл, арилалкил или (гетероалицикл)алкил; или R_A и R_B могут быть объединены для образования гетероалицикла и гетероарила;

алкил означает C_{1-20} алкил;

алкенил означает C_{2-20} алкенил;

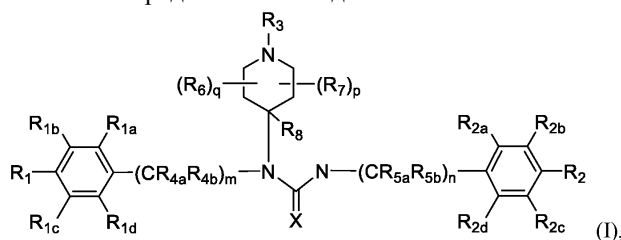
алкинил означает C_{2-20} алкинил;

арил означает C_{6-10} арил;

гетероарил означает C_{2-9} гетероарил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

гетероалицикл означает 3-18-членный гетероалицикл, содержащий от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы.

В настоящем документе также предлагаются соединения в соответствии с формулой (I):



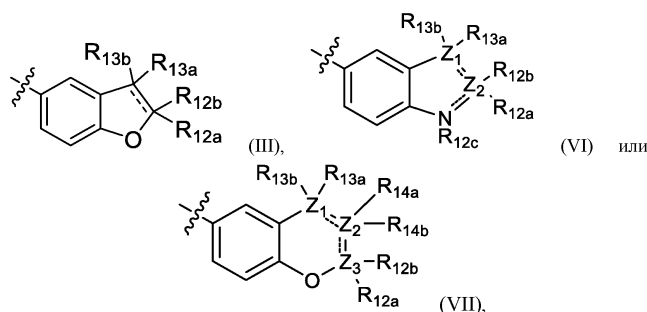
или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

p и q независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R_1 и R_{1d} представляют собой фтор, и R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} представляют собой водород;

R_2 выбран из группы, состоящей из дейтерия, amino, $-OD$, галогена, циано, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалицикла, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила; R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, $-OD$, галогена, циано, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалицикла, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующие формулы:



где R_{12a} , R_{12b} , R_{12c} , R_{13a} , R_{13b} , R_{14a} и R_{14b} независимо отсутствуют или выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; Z_1 , Z_2 и Z_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C, N, O и S; и где изображенная пунктиром связь $-----$ представляет собой необязательную ненасыщенность между атомами, образующими эту связь;

R_3 выбран из водорода, дейтерия, гидроксила, $-OD$, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалицикла, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила;

R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, а также незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила; где когда m и n равны 1, то R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} представляют собой водород;

R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, $-OD$, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси, заме-

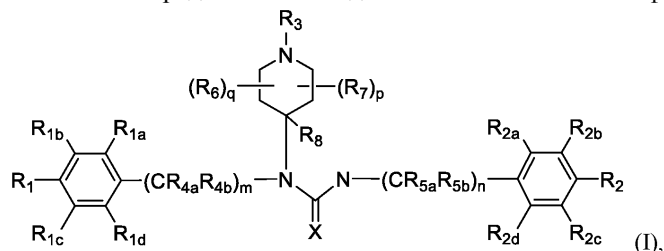
щенного или незамещенного C_{6-10} арила;

R_7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси;

R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, циано, гидроксила, -OD, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-4} алкенила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси;

X представляет собой O или S.

В настоящем документе также предлагаются соединения в соответствии с формулой (I)



или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

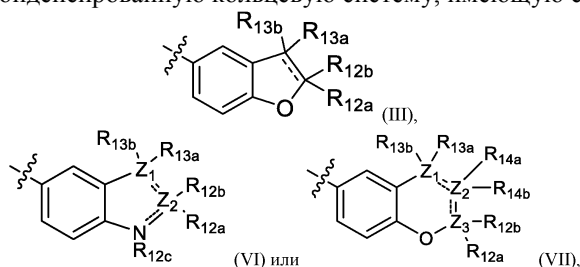
m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

p и q независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

R_1 и R_{1d} представляют собой фтор;

R_2 выбран из группы, состоящей из дейтерия, амина, -OD, галогена, циано, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного алкилокси, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила;

R_{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, амина, гидроксила, -OD, галогена, циано, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила; или R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород, а R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующие формулы:



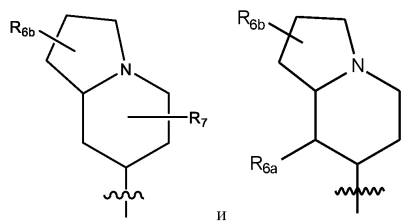
где R_{12a} , R_{12b} , R_{12c} , R_{13a} , R_{13b} , R_{14a} и R_{14b} независимо отсутствуют или выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; Z_1 , Z_2 и Z_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C, N, O и S; и где изображенная пунктиром связь ----- представляет собой необязательную ненасыщенность между атомами, образующими эту связь;

или R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{2a} , R_{2b} и R_{2c} представляют собой водород;

R_3 выбран из водорода, дейтерия, гидроксила, -OD, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила;

R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, а также незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила; где когда m и n равны 1, то R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} представляют собой водород;

R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси; замещенного или незамещенного C_{6-10} арила; или R_6 и R_3 , взятые вместе с пиперидиновым кольцом и атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют гетероалициклическую кольцевую систему в соответствии со следующими формулами:



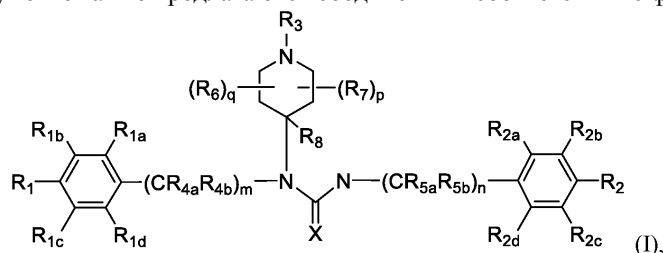
где R_{6a} представляет собой галоген, и R_{6b} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо-, -OD, циано, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, а также замещенного или незамещенного C₁₋₄алкокси, замещенного или незамещенного C₆₋₁₀арила;

R₇ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо-, -OD, циано, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, а также замещенного или незамещенного C₁₋₄алкокси;

R₈ выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, циано, гидроксила, -OD, замещенного или незамещенного C₁₋₄алкила, замещенного или незамещенного C₂₋₄алкенила, замещенного или незамещенного C₃₋₆циклоалкила, а также замещенного или незамещенного C₁₋₄алкокси;

X представляет собой O или S.

В настоящем документе также предлагаются соединения в соответствии с формулой (I)



или их фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

p и q независимо представляют собой целые числа, выбранные из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3 и 4;

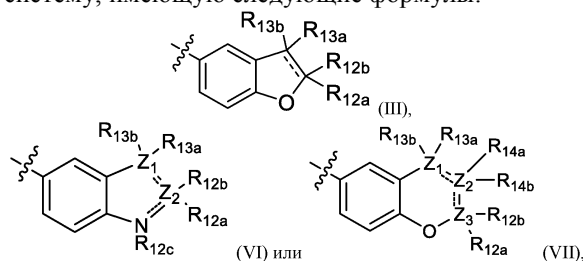
R_1 и R_{1d} представляют собой фтор;

R₂ выбран из группы, состоящей из дейтерия, amino-, -OD, галогена, циано, незамещенного или замещенного C₁₋₆алкила, незамещенного или замещенного C₁₋₆галогеналкила, незамещенного или замещенного C₁₋₆гидроксialкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆алкенила, незамещенного или замещенного алкенилокси, незамещенного или замещенного C₁₋₆алкокси, незамещенного или замещенного C₃₋₆циклоалкила, незамещенного или замещенного C₃₋₆гетероалицикла, замещенного или незамещенного арила, а также замещенного или незамещенного гетероарила; где R₂ не является бензилокси;

R_{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, амина, гидроксила, -OD, галогена, циано, незамещенного или замещенного C₁₋₆алкила, незамещенного или замещенного алкенила, незамещенного или замещенного C₁₋₆алкокси, незамещенного или замещенного C₃₋₆циклоалкила, незамещенного или замещенного C₃₋₆гетероалициклила, замещенного или незамещенного C₆₋₁₀арила, а также замещенного или незамещенного C₂₋₉гетероарила;

и R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{2a} , R_{2b} и R_{2c} представляют собой водород;

или R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород, а R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующие формулы:



где R_{12a} , R_{12b} , R_{12c} , R_{13a} , R_{13b} , R_{14a} и R_{14b} независимо отсутствуют или выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; Z_1 , Z_2 и Z_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C, N, O и S; и где изображенная пунктиром связь ----- представляет собой необязательную ненасыщенность между атомами, образующими эту связь;

R₃ выбран из водорода, дейтерия, гидроксила, -OD, незамещенного или замещенного C₁₋₆алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₆алкенила, незамещенного или замещенного C₃₋₆циклоалкила, незамещенного или замещенного C₃₋₆гетероалициклила, замещенного или незамещенного C₆₋₁₀арила, а также замещенного или незамещенного C₂₋₉гетероарила;

R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, а также неза-

мещенного или замещенного C_{1-6} алкила; где когда m и n равны 1, то R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} представляют собой водород;

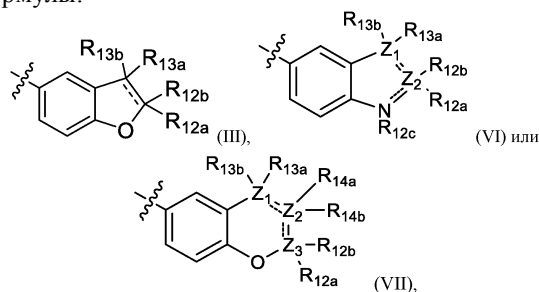
R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила;

R_7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, оксо, -OD, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси;

R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, циано, гидроксила, -OD, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-4} алкенила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси;

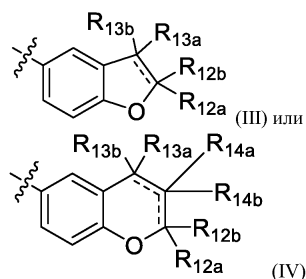
X представляет собой O или S.

В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкила, C_{3-4} циклоалкил- C_{1-3} алкила и их дейтерированных аналогов; R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкила, C_{3-4} циклоалкил- C_{1-3} алкила и их дейтерированных аналогов, или R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород, а R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующие формулы:



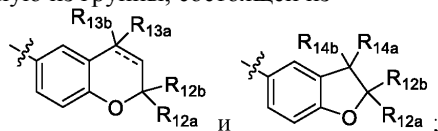
где R_{12a} , R_{12b} , R_{12c} , R_{13a} , R_{13b} , R_{14a} и R_{14b} независимо отсутствуют или выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; Z_1 , Z_2 и Z_3 независимо выбраны из группы, состоящей из C, N, O и S; и где изображенная пунктиром связь ----- представляет собой необязательную ненасыщенность между атомами, образующими эту связь; например R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксила, галогена, метила, -CD₃, метокси, -OCD₃, -OCF₃ и -CF₃; и R_2 выбран из галогена, amino, метила, -CD₃, этила, -CD₂CD₃, необязательно дейтерированного *n*-пропила, необязательно дейтерированного изопропила, необязательно дейтерированного *n*-бутила, необязательно дейтерированного изобутила, необязательно дейтерированного *n*-пентила, необязательно дейтерированного 2-метил-бутила, необязательно дейтерированного *n*-гексила, необязательно дейтерированного 2-метил-пентила, необязательно дейтерированного метокси, необязательно дейтерированного этокси, необязательно дейтерированного *n*-пропокси, необязательно дейтерированного изопропокси, необязательно дейтерированного аллилокси, необязательно дейтерированного проп-2-ин-1-илокси, необязательно дейтерированного *n*-бутокси, необязательно дейтерированного изобутокси, необязательно дейтерированного трет-бутокси, необязательно дейтерированного пентил-окси, необязательно дейтерированного 4-метил-бутокси, необязательно дейтерированного гексил-окси, необязательно дейтерированного 4-метилпентокси, необязательно дейтерированного циклопропилокси, необязательно дейтерированного циклопропилэтокси, необязательно дейтерированного циклобутилокси, необязательно дейтерированного циклобутилэтокси, необязательно дейтерированного циклобутилметокси, необязательно дейтерированного циклобутилэтокси, необязательно дейтерированного C_{1-6} галогеналкокси, -OCF₃, -OCF₂CF₃, -OCHF₂, -OCDF₂, -CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂F, -CF₂CH₃, -CDF₂-CH₂CF₃, -CD₂CF₃, -CF₂, 1,1,1,2,2-тетрафторбутила и 1,1,1,2,2-пентафторбутила. В некоторых вариантах осуществления R_2 не является нитрогруппой.

В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкила, C_{3-4} циклоалкил- C_{1-3} алкила и их дейтерированных аналогов; R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, гидроксила, галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкила, C_{3-4} циклоалкил- C_{1-3} алкила и их дейтерированных аналогов, или R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород, а R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующую общую формулу:



где R_{12a}, R_{12b}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a} и R_{14b} независимо отсутствуют или выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, циано, C₁₋₄-алкильной и C₁₋₄-алкоксильной; например, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксильной, галогена, метила, -CD₃, метокси, -OCD₃, -OCF₃ и -CF₃; и R₂ выбран из галогена, метила, -CD₃, этила, -CD₂CD₃, необязательно дейтерированного н-пропила, необязательно дейтерированного изопропила, необязательно дейтерированного н-бутила, необязательно дейтерированного изобутила, необязательно дейтерированного н-пентила, необязательно дейтерированного 2-метил-бутила, необязательно дейтерированного н-гексила, необязательно дейтерированного 2-метил-пентила, необязательно дейтерированного метокси, необязательно дейтерированного этокси, необязательно дейтерированного н-пропокси, необязательно дейтерированного изопропокси, необязательно дейтерированного аллилокси, необязательно дейтерированного проп-2-ин-1-илокси, необязательно дейтерированного н-бутокси, необязательно дейтерированного изобутокси, необязательно дейтерированного трет-бутокси, необязательно дейтерированного пентил-окси, необязательно дейтерированного 4-метил-бутокси, необязательно дейтерированного гексил-окси, необязательно дейтерированного 4-метилпентокси, необязательно дейтерированного циклопропилокси, необязательно дейтерированного циклопропилметокси, необязательно дейтерированного циклопропилэтокси, необязательно дейтерированного циклобутилокси, необязательно дейтерированного циклобутилметокси, необязательно дейтерированного циклобутилэтокси, необязательно дейтерированного C₁₋₆-галогеналкокси, -OCF₃, -OCF₂CF₃, -OCHF₂, -OCDF₂, -CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CDF₂-CH₂CF₃, -CD₂CF₃, -CF₂, 1,1,2,2-тетрафторбутила и 1,1,1,2,2-пентафторбутила R₂ не является нитрогруппой.

В некоторых вариантах осуществления R₂ и R_{2b}, взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, выбранную из группы, состоящей из



причем R_{12a}, R_{12b}, R_{13a}, R_{13b}, R_{14a} и R_{14b} независимо отсутствуют или выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной, циано, C₁₋₄-алкильной и C₁₋₄-алкоксильной. В некоторых вариантах осуществления кольцевая система, образованная между R₂ и R_{2b}, представляет собой кольцо по формуле (III), R_{12a} и R_{12b} представляют собой водород или метил, и R_{13a} и R_{13b} представляют собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления R_{2a}, R_{2b}, R_{2c} представляют собой водород, R_{2d} представляет собой водород, фтор или гидроксил, а R₂ выбран из метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, пентил-окси, 4-метил-бутокси, гексил-окси и 4-метилпентокси.

В некоторых вариантах осуществления R₂, при условии что R₂ не образует кольцевую систему с R_{2b}, выбран из группы, состоящей из -OCD₃, -OC(CD₃)₃, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, проп-2-ин-1-илокси н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентил-окси, 4-метил-бутокси, гексил-окси, 4-метилпентокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклопропилэтокси, циклобутилокси, циклобутилметокси, циклобутилэтокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 4-фторбутокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси, 4-метоксибутокси, 2-гидроксиэтокси, 1,2-дигидроксиэтил, 2-гидрокси-2,3-диметилбутокси, фенокси, -OCF₃ и (1,3-дифторпропан-2-ил)окси.

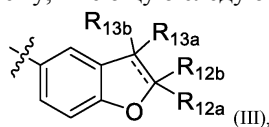
В некоторых вариантах осуществления R₂, при условии что R₂ не образует кольцевую систему с R_{2b}, выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, проп-2-ин-1-илокси н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентил-окси, 4-метил-бутокси, гексил-окси, 4-метилпентокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклопропилэтокси, циклобутилокси, циклобутилметокси, циклобутилэтокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 4-фторбутокси, -OCF₃ и (1,3-дифторпропан-2-ил)окси.

R₂ выбран из группы, состоящей из этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси; или R₂ и R_{2b}, взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный 2,3-дигидробензофуран-5-ил, незамещенный бензофуран-5-ил и незамещенный 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия, галогена, метила, $-CD_3$, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, пентилокси, 4-метил-бутокси, гексил-окси, 4-метилпентокси, $-OCD_3$, $-OCF_3$, циклопропилокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси и $-CF_3$.

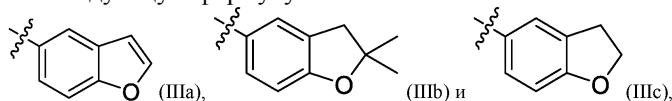
В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой C_{1-6} алкокси, например метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, пентил-окси, 4-метил-бутокси, гексил-окси и 4-метилпентокси. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилметокси или циклопропилокси.

В некоторых вариантах осуществления R_2 , при условии что R_2 не образует кольцевую систему с R_{2b} , выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, проп-2-ин-1-илокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентил-окси, 4-метил-бутокси, гексил-окси, 4-метилпентокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклопропилэтокси, циклобутилокси, циклобутилметокси, циклобутилэтокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 4-фторбутокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси, 4-метоксибутокси, 2-гидроксиэтокси, 1,2-дигидроксиэтил, $-OCF_3$ и (1,3-дифторпропан-2-ил)окси; и R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующую общую формулу:



где R_{12a} и R_{12b} представляют собой водород или метил, R_{13a} и R_{13b} представляют собой водород или метил, а R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, трет-бутокси, н-бутокси, изобутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси и 2,2-дифторэтокси, а R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероалициклическую кольцевую систему, причем образованная кольцевая система, взятая вместе с фенильной группой, с которой она конденсирована, имеет следующую формулу:



а R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород.

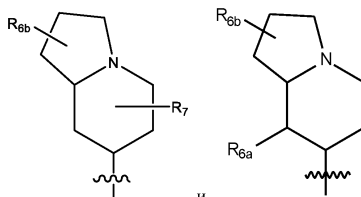
В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из н-пропокси, изопропокси, изобутокси и циклопропилокси.

В некоторых вариантах осуществления R_3 выбран из водорода, дейтерия, гидроксила, $-OD$, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкила, замещенного или незамещенного C_{1-6} алкокси, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ циклоалкила, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ гетероалициклила, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ гетероарила, а также замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_6$ арила, причем каждое значение s выбрано из 0, 1, 2 и 3. R_3 , например, может представлять собой водород, метил, $-CD_3$, этил, $-CD_2CD_3$, н-пропил, $-CD_2CD_2CD_3$, изопропил, $-CDCD_3CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ и $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, где R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} независимо выбраны из водорода и C_{1-4} алкила, причем каждое значение t выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный 2,3-дигидробензофуран-5-ил, незамещенный бензофуран-5-ил и незамещенный 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил, а R_3 представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления R_3 взят вместе с R_6 , который присоединен к атому углерода, смежному с атомом азота, с образованием гетероалициклической кольцевой системы в соответствии со следующими формулами:



Образованная гетероалициклическая кольцевая система может необязательно содержать дополнительные заместители R_{6b} и/или R_7 , как показано выше. В некоторых вариантах осуществления R_{4a} , R_{4b} ,

R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и $-CF_3$, например, R_{4a} , R_{4b} и R_{5a} представляют собой водород, а R_{5b} представляет собой метил или водород; или R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} представляют собой водород, а R_{4b} представляет собой метил или водород. В некоторых вариантах осуществления R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, метила и $-CF_3$, например, R_{4a} , R_{4b} и R_{5a} представляют собой водород, а R_{5b} представляет собой метил, $-CF_3$ или водород; или R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} представляют собой водород, а R_{4b} представляет собой метил, $-CF_3$ или водород. В некоторых вариантах осуществления R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R_6 отсутствует (например, когда присутствует ненасыщенность или q равно 0) или выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксильной группы, $-OD$, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси, например, дейтерия, галогена, метила и метокси.

В некоторых вариантах осуществления R_6 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксильной группы, $-OD$, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси, например, дейтерия, галогена, метила и метокси.

В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой фтор, а q равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R_7 отсутствует (например, когда r равно 0 или присутствует ненасыщенность) или выбран из водорода, дейтерия, галогена, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, например, водорода, фтора и метила.

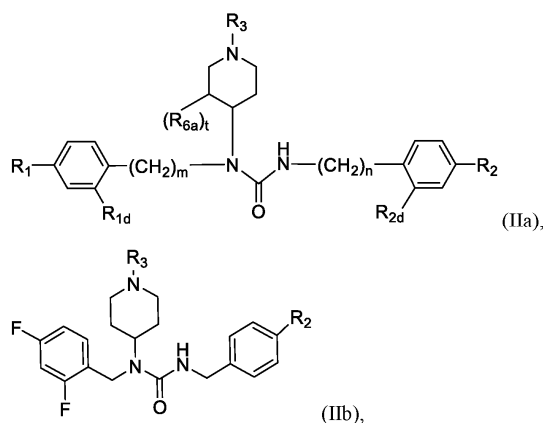
Следовательно, в некоторых вариантах осуществления r равно 0.

В некоторых вариантах осуществления R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, метила, этила, пропила, метокси, этокси, C_{1-2} -галогеналкила и C_{1-2} -галогеналкокси, например, водорода, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$ и $-OCHF_2$.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой O .

В некоторых вариантах осуществления m и n независимо выбраны из группы, состоящей из 0 и 1, например, m равно 1, а n равно 0 или 1.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединениям в соответствии с формулой (IIa) или (IIb)



или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где m равно 1;

n равно 0 или 1;

R_1 и R_{1d} оба представляют собой фтор;

R_2 представляет собой незамещенный или замещенный C_{1-6} алкокси, такой как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, проп-2-ин-1-илокси н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, 4-метил-бутокси, гексил-окси, 4-метилпентокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклопропилэтокси, циклобутилокси, циклобутилметокси, циклобутилэтокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 4-фторбутокси, $-OCF_3$ и (1,3-дифторпропан-2-ил)окси;

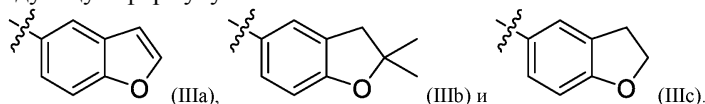
R_{2d} представляет собой водород;

R_3 представляет собой водород, метил или этил;

t равно 0 или 1; а когда t равно 1, R_{6a} представляет собой галоген, такой как фтор.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) R_3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa) или (IIb) R_2 представляет собой этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, изобутокси и 2-фторэтокси, или R_2 состоит из кольца и взятый вместе с фенильным кольцом, к которому он присоединен, и с атомами, к которым он присоединен, образует бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующую формулу:



В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-ил)мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 3-(4-(трет-бутокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 1-(2,4-дифторбензил)-3-(4-этоксибензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 3-(4-циклопропоксибензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 1-(2,4-дифторбензил)-3-(4-(2-фторэтокси)бензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; или 3-(бензофуран-5-илметил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевину; 3-{{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевину; 3-{{[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 3-{{[4-(трет-бутокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевину; 3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{{[4-(2-фторэтокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 3-[(1-бензофуран-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{{[4-(3-фторпропокси)фенил]метил}-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 3-{{[4-(трет-бутокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-этоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевину и 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевину.

В некоторых вариантах осуществления R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 каждый представляют собой водород; m и n каждый равняются 1, а p и q каждый равняются 0 или 1; X представляет собой O ; а R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-CD_3$, этила, $-CD_2CD_3$, n -пропила, $-CD_2CD_2CD_3$, изопропила, циклопропила, $-CDCD_3CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ и $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, где R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} независимо представляют собой водород или C_{1-4} -алкил, причем каждое значение t выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

В некоторых вариантах осуществления R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 каждый представляют собой водород; m и n каждый равняются 1, а p и q каждый равняются 0; X представляет собой O ; а R_3 представляет собой водород или метил.

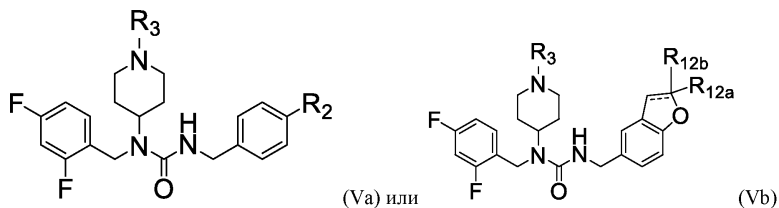
В некоторых вариантах осуществления R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 , если они присутствуют, каждый представляют собой водород; m и n каждый равняются 1, а p и q каждый равняются 0; X представляет собой O ; а R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-CD_3$, этила, $-CD_2CD_3$, n -пропила, $-CD_2CD_2CD_3$, изопропила, циклопропила, $-CDCD_3CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ и $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, где R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} независимо представляют собой водород или C_{1-4} -алкил, причем каждое значение t выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

В некоторых вариантах осуществления R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 , если они присутствуют, каждый представляют собой водород; m и n каждый равняются 1, а p и q каждый равняются 0; X представляет собой O ; а R_3 представляет собой водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 , если они присутствуют, каждый представляют собой водород; m и n каждый равняются 1, а p и q каждый равняются 0; X представляет собой O ; а R_3 представляет собой водород или метил; а R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, n -пропокси, изопропокси, аллилокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси и 2,2-дифторэтокси; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный 2,3-дигидробензофуран-5-ил, незамещенный бензофуран-5-ил и незамещенный 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 , если они присутствуют, каждый представляют собой водород; m и n каждый равняются 1, а p и q каждый равняются 0; X представляет собой O ; а R_3 представляет собой водород или метил; а R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, n -пропокси, изопропокси, аллилокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси и 2,2-дифторэтокси; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к

которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный 2,3-дигидробензофуран-5-ил, незамещенный бензофуран-5-ил и незамещенный 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил. Некоторые варианты осуществления относятся к соединениям в соответствии с формулой (Va) или (Vb)

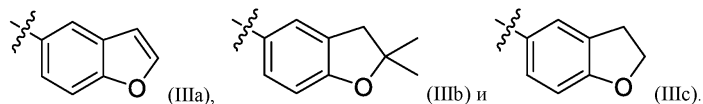


или их фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, где R₂ выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₁₋₆алкокси; R₃ представляет собой водород или метил, а R_{12a} и R_{12b} являются одинаковыми и выбраны из водорода или метила.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) R₂ представляет собой этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси и 2,2-дифторэтокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Va) R₂ представляет собой н-пропокси, изопропокси, изобутокси и циклопропилокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы (Vb) бициклическая кольцевая система выбрана из следующих формул:



В определенных вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, демонстрирует % ингибирования hERG менее чем 65%. В некоторых вариантах осуществления % ингибирования hERG составляет менее чем 50%. В определенных вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, демонстрирует % ингибирования hERG менее чем 40%, например менее чем 30%.

В определенных вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, демонстрирует % ингибирования hERG менее чем 65% и значение pK_i для 5-HT_{2A} равное 8,4 или более. В некоторых вариантах осуществления % ингибирования hERG составляет менее чем 50%. В определенных вариантах осуществления соединение, предложенное в настоящем документе, демонстрирует % ингибирования hERG менее чем 40%, например менее чем 30%, и значение pK_i для 5-HT_{2A} равное 8,4 или более.

Описанные в настоящем документе соединения в соответствии с формулами (I) и (II), их фармацевтически приемлемые соли, полиморфы или стереоизомеры могут быть использованы в способе лечения заболевания, связанного с серотониновым рецептором 5-HT₂, у пациента, причем заболевание может быть выбрано из группы, состоящей из нарушений гормональной активности, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Альцгеймера, психоза при болезни Альцгеймера, зависимости (алкогольной, кокаиновой, метамфетаминовой, никотиновой или опиоидной), болезни Аддисона, СДВГ, психоза при болезни Альцгеймера, аффективных расстройств, агрессивности, тревожного возбуждения, акатизии, алкоголизма, алкогольной абстиненции, аменореи, бокового амиотрофического склероза, ангедонии, анорексии, анти-NMDA-рецепторного энцефалита, тревожного расстройства, нарушений аппетита, астмы, аутизма, поведенческих нарушений, поведенческих нарушений, связанных с деменцией, компульсивного переедания, связанного с расстройством импульсного контроля (РИК), биполярного расстройства, слепоты, пограничного расстройства, пограничного расстройства личности, брадикинезии, булимии, магазиномании, связанной с РИК, сердечной аритмии, острых нарушений мозгового кровообращения, синдрома Шарля Бонне, рвоты, вызванной химиотерапией, детского аутизма, хронической боли, хронической бессонницы, кокаиновой наркозависимости, когнитивных расстройств, черепно-лицевой боли, дисфункции/заболевания височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), болезни Кушинга, бредового представления, деменции, деменции с тельцами Леви, деменции и психоза, связанных с болезнью Крейцфельда-Якоба (БКЯ), синдромом Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (синдромом ГШШ) и смертельной семейной бессонницей (fatal family insomnia - FFI), депрессии, сахарного диабета (неинсулинозависимого), диабетической периферической нейропатии, злоупотребления наркотиками, диплопии, синдрома Дауна, дискинезии, дистимии, дистонии, нарушений семяизвержения, эмфиземы, эпилепсии, экстрапирамидного расстройства, фибромиалгии, дряхлости, атаксии Фридрейха, лобно-височной деменции, влечения к азартным играм, связанного с РИК, галактореи, генерализованного тревожного расстройства, глаукомы, выпадения или истончения волос, галлюцинаций, головной боли, геморроя, болезни Хантингтона, гиперпролактинемии, гипертензии, гиперсексуальности, связанной с РИК, гипотензии, гипоглутаматергических нарушений, расстройства импульсного контроля, идиопатической тромбоцитопенической пурпу-

ры, импотенции, недержания, повышенного внутриглазного давления, бесплодия, воспалительной боли, бессонницы, ишемической болезни, ишемического инсульта, болезни телец Леви (БТЛ), нарушений способности к обучению, снижения полового влечения, потери полового влечения, низкой мужской фертильности, низкой подвижности сперматозоидов, волчанки, болезни Мачадо-Джозефа, большого депрессивного эпизода, мании, симптомов менопаузы, метаболического синдрома, метамфетаминовой наркозависимости, мигрени, легких когнитивных нарушений (ЛКН), моторных тиков, мультиинфарктной деменции, рассеянного склероза, множественных расстройств развития, инфаркта миокарда, миоклонуса, невропатической боли, нейродегенеративного нарушения, нейропсихиатрического заболевания, никотиновой зависимости, немоторных симптомов при болезни Паркинсона, выбранных из деменции, депрессии, апатии, галлюцинаций, повышенного слюноотделения (сиалореи), запора, боли, урогенитальных проблем и расстройств сна, обсессивно-компульсивного синдрома, феномена "включения-выключения", опиоидной наркозависимости, остеопороза, панкреатита, панических атак, болезни Паркинсона, деменции при болезни Паркинсона, психоза при болезни Паркинсона, синдрома периодических движений конечностей во сне (СПДК), болезни периферических сосудов, опухоли гипофиза, постгерпетической невралгии, прогрессирующего надъядерного паралича, прионной инфекции, включая болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ), синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (синдром ГШШ) и смертельную семейную бессонницу (FFI), пролактиномы, аффективной лабильности, психомоторной заторможенности, психоза, психоза, вызванного нейродегенеративными нарушениями, психосоматических расстройств, психотической депрессии, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), болезни Рейно, симпатической рефлекторной дистрофии, синдрома беспокойных ног, ретинопатии, шизоаффективных расстройств, шизофрении, негативных симптомов шизофрении, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, сепсиса, серотонинового синдрома, сексуальной дисфункции, сексуальной дисфункции, связанной с приемом антидепрессантов, апноэ во сне, нарушений сна, бессонницы поддержания сна, социального тревожного расстройства, повреждения позвоночника, спинocerebellарной атрофии, суицидальных наклонностей, тромбоза, тромботического инсульта, тромбоцитопенической тромбогемолитической пурпуры, звона в ушах, повышенной утомляемости, синдрома Туретта, транзиторной бессонницы, травматического повреждения мозга, терапевтически резистентной депрессии, терапевтически резистентной шизофрении, тремора, вагинальной сухости, вазоспазма, бодрствования, сосудистой деменции, галлюцинаций, связанных с болезнью Паркинсона, бредовое представление, связанное с болезнью Паркинсона; рака, рака головного мозга, глиомы, рака поджелудочной железы, сниженного полового влечения, сахарного диабета 2 типа в зрелом возрасте при болезни Паркинсона или деменции и фиброзе печени. Подходящие пути введения соединений по формуле (I) могут, например, включать в себя пероральное, ректальное, трансмукозальное, местное или кишечное введение; парентеральную доставку, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, интраназальные или внутриглазные инъекции. Соединения также можно вводить в дозированных формах с замедленным или контролируемым высвобождением, включая инъекции депо, осмотические насосы, пилюли, трансдермальные (включая электроперенос) пластыри и т.п., для пролонгированного и/или регулируемого по времени, импульсного введения с заданной скоростью.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены способом, который сам по себе известен, например, посредством обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или таблетирования. Фармацевтические композиции для использования в соответствии с настоящим изобретением могут, таким образом, быть приготовлены посредством обычных способов с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, включая вспомогательные вещества, которые содействуют процессу обработки активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически.

Подходящая лекарственная форма зависит от выбранного пути введения. Любые из хорошо известных способов, носителей и вспомогательных веществ могут использоваться как подходящие и как известно в данной области, например, у Remington's Pharmaceutical Sciences выше.

Для перорального введения соединения могут быть легко составлены путем комбинации активных соединений с фармацевтически приемлемыми носителями, которые хорошо известны в данной области. Такие носители позволяют готовить соединения по настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т.д. для глотания подлежащим лечению пациентом.

Примеры

Если не указано иное, исходные материалы были получены от коммерческих поставщиков, таких как (без ограничения) Chemtronica, Merck (Sigma-Aldrich), Fluorochem, Fisher, Bepharma, Broadpharm, Lardan, Activate Scientific и Enamine. Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали на спектрометре Varian при 400 МГц и 25°C. Химические сдвиги представлены в ч/млн (δ), используя остаточный растворитель в качестве внутреннего стандарта. Пиковая мультиплетность выражена следующим образом: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; п, пентет; г, гекстет; м, мультиплет; шир.с, широкий

синглет или их комбинации, включая без ограничения дд, дублет дублетов и дт, двойной триплет. ЖХ-МС получали с помощью ВЭЖХ-системы Agilent 1100 в сочетании с масс-спектрометром Agilent MSD, работающим в режиме ионизации ЭРИ (+). Колонка: Waters symmetry C18 2,1×30 мм или Chromolith RP-18 2×50 мм. Растворитель А: вода +0,1% ТФУ, растворитель В: ацетонитрил + 0,1% ТФУ. Длина волны: 254 нМ.

Препаративную ВЭЖХ получали с помощью системы Gilson. Скорость потока: 10 мл/мин. Колонка: kromasil 100-5-C18. Длина волны: 220 нМ. Растворитель А: вода + 0,1% ТФУ, растворитель В: ацетонитрил + 0,1% ТФУ. Градиент: от 40 до 95 % В за 15 мин.

Ниже представлены примеры используемых сокращений:

EtOAc - этилацетат;

DIEA - N,N-диизопропилэтиламин;

HCl - хлористоводородная кислота;

DMF - N,N-диметилформамид;

ТГФ - тетрагидрофуран;

CDCl₃ - хлороформ-d;

DMCO-d6 - диметилсульфоксид-d6;

MgSO₄ - сульфат магния;

POCl₃ - оксихлорид фосфора(V);

KOH - гидроксид калия;

NaOH - гидроксид натрия;

Na₂SO₄ - сульфат натрия;

K₂CO₃ - карбонат калия;

Na₂CO₃ - карбонат натрия;

ТФУ - трифторуксусная кислота;

Вос - трет-бутоксикарбонил;

FMOC - фторенилметилоксикарбонил;

FMOC-Cl - 9-фторенилметоксикарбонил хлорид;

TEOS - 2-(триметилсилил)этоксикарбонил;

экв. - эквиваленты;

мин - минуты;

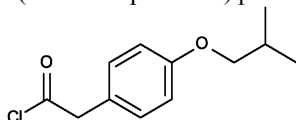
кат. - каталитический;

HCl - хлористоводородная кислота;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография.

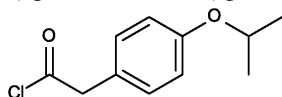
Получение исходных материалов и промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 1: 2-[4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлорид



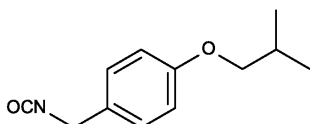
Тионилхлорид (21,6 мл, 298 ммоль) добавляли к 2-[4-(2-метилпропокси)фенил]уксусной кислоте (6,21 г, 29,8 ммоль) в дихлорметане (29,8 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,77 г, 100%).

Промежуточное соединение 2: 2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]ацетилхлорид



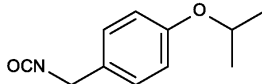
Соединение получали по аналогии с 2-[4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлоридом, используя 2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]уксусную кислоту.

Промежуточное соединение 3: 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол



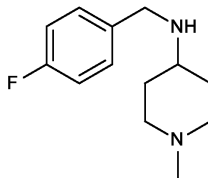
2-[4-(2-Метилпропокси)фенил]ацетилхлорид (6,12 г, 27 ммоль) растворяли в ацетоне (8 мл) и полученный раствор добавляли в течение 10 мин к азиду натрия (2,46 г, 37,8 ммоль) в воде (8 мл). После перемешивания в течение дополнительного 1 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали толуолом (3×25 мл). Органическую фазу сушили с использованием сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат осторожно концентрировали до получения около 25 мл. Смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 20 мин и затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (5,41 г, 98%).

Промежуточное соединение 4: 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол



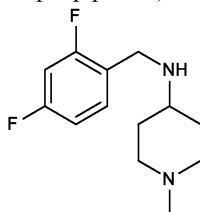
Соединение получали по аналогии с 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензолом, используя 2-[4-(пропан-2-илокси)фенил]ацетилхлорид.

Промежуточное соединение 5: N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин



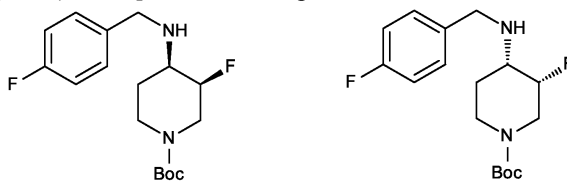
4-Фторбензиламин (80,8 ммоль, 10,4 г) растворяли в этаноле (80 мл) и добавляли N-метил-4-пиперидон (80,8 ммоль, 9,43 г). Порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (161,6 ммоль, 35,4 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли гидроксид натрия (водный раствор, 5 М) до достижения pH > 13 и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем распределяли между диэтиловым эфиром и водой. Органическую фазу собирали, а водную фазу снова экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушили и выпаривали с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла желтого цвета (17,48 г, 97%).

Промежуточное соединение 6: N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин



2,4-Дифторбензиламин (4,0 г, 27,1 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл) и добавляли N-метил-4-пиперидон (3,16 г, 27,1 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (54,2 ммоль, 11,85 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем распределяли между диэтиловым эфиром и 2 М гидроксидом натрия (100 мл). Органическую фазу собирали и экстрагировали 2 М хлористоводородной кислотой (50 мл), затем кислую водную фазу подщелачивали 5 М гидроксидом натрия (30 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический экстракт сушили и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (5,96 г, выход 91%).

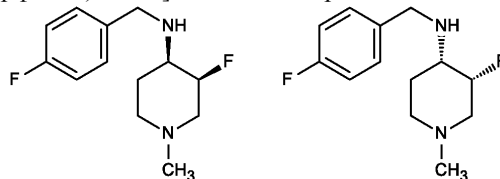
Промежуточное соединение 7: (3S,4R)-3-фтор-N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и (3R,4S)-3-фтор-N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин



[Триацетоксиборгидрид натрия (100 ммоль, 21,2 г) добавляли к раствору трет-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (10,86 г, 50 ммоль) и 4-фторбензиламина (6,286 мл, 55 ммоль) в этаноле (100 мл). После перемешивания в течение 4 ч при температуре окружающей среды добавляли насыщенный бикарбонат натрия (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл), сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 25-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров с соотношением 1:1 (8,90 г, 55%).

(3S,4R)-3-Фтор-N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и

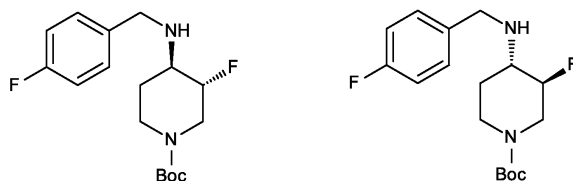
(3R,4S)-3-фтор-N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин



Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к смеси с соотношением 1:1 трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-[[[(4-фторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3R,4S)-3-фтор-4-[[[(4-фторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (1,73 г, 5,31 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Через

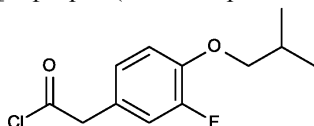
50 мин смесь концентрировали и повторно растворяли в этаноле (53 мл). Добавляли формальдегид (37% водный раствор, 198 мкл, 2,66 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,13 г, 5,31 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды добавляли дополнительный формальдегид (37% водный раствор, 99 мкл, 1,33 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (565 мг, 2,66 ммоль). После дополнительного перемешивания в течение 45 мин смесь концентрировали. Добавляли бикарбонат натрия (насыщенный, 100 мл) и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 5-15% метанолом в дихлорметане, с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси энантимеров с соотношением 1:1 (545 мг, 43%).

Промежуточное соединение 8: трет-бутил (3R,4R)-3-фтор-4-[[4-(фторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[4-(фторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

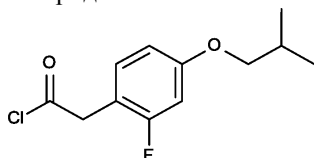


К смеси (4-фторфенил)метанамина (1,07 мл, 9,44 ммоль) и трет-бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,87 г, 8,58 ммоль) в дихлорметане (35 мл) порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,73 г, 12,9 ммоль) в течение 20 мин и продолжали перемешивать в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию разбавляли гидрокарбонатом натрия (насыщенный водный раствор, 100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органическую фазу сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал (3 г) очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением (2,2 г, 78%) трет-бутил (3S,4R)-3-фтор-4-[[4-(фторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3R,4S)-3-фтор-4-[[4-(фторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилата в виде рацемической смеси и (0,25 г, 9%) трет-бутил (3R,4R)-3-фтор-4-[[4-(фторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилата и трет-бутил (3S,4S)-3-фтор-4-[[4-(фторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилата в виде рацемической смеси.

Промежуточное соединение 9: 2-[3-фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлорид

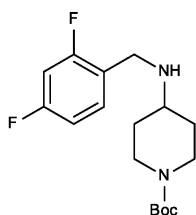


Серную кислоту (49 мкл, 882 мкмоль) добавляли к 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)уксусной кислоте (500 мг, 2,94 ммоль) в метаноле (5 мл). Через 1,5 ч добавляли натрия ацетата тригидрат (2 ммоль) и смесь концентрировали. Сырой материал суспендировали в этилацетате (5 мл), фильтровали и концентрировали. Добавляли диметилформамид (3 мл), изобутилбромид (799 мкл, 7,35 ммоль), карбонат калия (813 мг, 5,88 ммоль) и тетрабутиламмония йодид (109 мг, 294 мкмоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 ч, а затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (50 мл). Смесь промывали водой (5×30 мл), сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 0-10% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного эфира (619 мг, 88%). Материал растворяли в метаноле (4 мл) и добавляли гидроксид натрия (водный раствор, 2 М, 2,58 мл, 5,15 ммоль). Через 1 ч добавляли хлористоводородную кислоту (водный раствор, 2 М, 3 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили (фазовый разделитель), концентрировали и повторно растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли тионилхлорид (1,87 мл, 25,8 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч, а затем концентрировали с получением желаемого ацилхлорида (633 мг, количественный выход). Промежуточное соединение 10: 2-[2-фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлорид



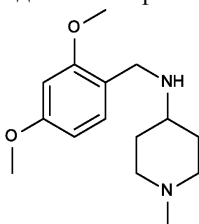
Соединение получали по аналогии с 2-[3-фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлоридом, используя 2-(2-фтор-4-гидроксифенил)уксусную кислоту. Выход: 87%.

Промежуточное соединение 11: трет-бутил 4-[[2,4-дифторфенил]метил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



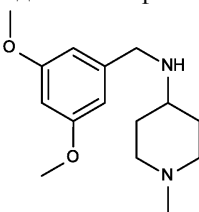
Соединение получали по аналогии с N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амином, используя (2,4-дифторфенил)метанамин и трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат для получения желаемого промежуточного соединения (количественный выход).

Промежуточное соединение 12: N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин



Соединение получали по аналогии с N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амином, используя 2,4-диметоксибензиламин и 1-метилпиперидин-4-он. Выход: 71%.

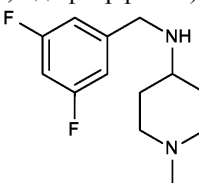
Промежуточное соединение 13: N-[(3,5-диметоксифенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин



Соединение получали по аналогии с N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амином, используя (3,5-диметоксифенил)метанамин и 1-метилпиперидин-4-он для получения желаемого промежуточного соединения (88%).

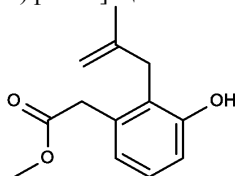
Тетрагидрофуран использовали вместо этанола.

Промежуточное соединение 13A: N-[(3,5-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин



Соединение получали по аналогии с N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амином, используя (3,5-дифторфенил)метанамин и 1-метилпиперидин-4-он для получения желаемого промежуточного соединения (54%). Тетрагидрофуран использовали вместо этанола.

Промежуточное соединение 14: метил 2-[3-гидрокси-2-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)фенил]ацетат и метил 2-[3-гидрокси-4-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)фенил]ацетат

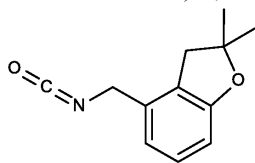


Смесь 3-бром-2-метилпроп-1-ена (4,15 мл, 41,2 ммоль), метил 2-(3-гидроксифенил)ацетата (4,56 г, 27,4 ммоль), тетрабутиламмония йодида (1,01 г, 2,74 ммоль) и K_2CO_3 (7,58 г, 54,9 ммоль) в DMF (20 мл) нагревали до 60°C в течение 15 ч. Смесь очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 17% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 2-{3-[(2-метилпроп-2-ен-1-ил)окси]фенил}ацетата (4,7 г).

Раствор метил 2-{3-[(2-метилпроп-2-ен-1-ил)окси]фенил}ацетата (3,6 г, 16,3 ммоль) в NMP (50 мл) нагревали до 220°C в течение 8 ч. Добавляли воду (160 мл) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (800 мл). Органическую фазу промывали водой (3×300 мл), сушили с использованием Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 25% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 2-[3-гидрокси-2-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)фенил]ацетата (700 мг) и метил 2-[3-гидрокси-

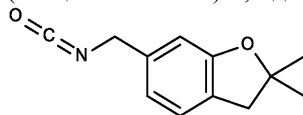
4-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)фенил]ацетата.

Промежуточное соединение 15: 4-(изоцианатометил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран



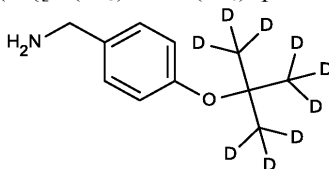
Раствор метил 2-[3-гидрокси-2-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)фенил]ацетата (700 мг) в муравьиной кислоте (10 мл) нагревали до 100°C в течение 20 мин. Растворитель концентрировали с получением метил 2-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)ацетата (670 мг). Гидроксид натрия (1,98 мл, 5 М водн., 9,89 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)ацетата (670 мг) в метаноле (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и HCl (3 мл, 5 М водн.). Органическую фазу промывали водой (30 мл), сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)уксусной кислоты (540 мг). Тионилхлорид (2,0 мл, 27,5 ммоль) добавляли к 2-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)уксусной кислоте (540 мг, 2,62 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетоне (3 мл), охлаждали до 0°C и по каплям добавляли NaN₃ (238 мг, 3,67 ммоль) в воде (3 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали толуолом (100 мл), органическую фазу сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали (до 20 мл) при пониженном давлении. Раствор нагревали до 60°C в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(изоцианатометил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофурана (492 мг), который использовали без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение 16: 6-(изоцианатометил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран



6-(Изоцианатометил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран получали по аналогии с 4-(изоцианатометил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофураном и использовали без дальнейшей очистки.

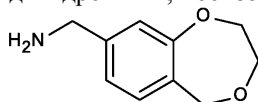
Промежуточное соединение 17: (4-{[2-(²H₃)метил(²H₆)пропан-2-ил]окси}фенил)метанамин



Гидрид натрия (39,6 мг, 1,65 ммоль) добавляли к раствору трет-бутаиол-д₁₀ (100 мг, 1,19 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Через 35 мин выделение газа прекращалось и смесь концентрировали до получения твердых веществ белого цвета. Твердые вещества ресуспендировали в тетрагидрофуране (1 мл) и добавляли раствор 4-фторбензонитрила (100 мг, 0,826 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Через 2 ч смесь нагревали до 65°C. Через 21 ч добавляли NaOH (2 мл, 1 М водный раствор) и смесь экстрагировали этилацетатом (1 мл). Органическую фазу разделяли, сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 1-6% этилацетатом в петролейном эфире, с получением метил 4-{[2-(²H₃)метил(²H₆)пропан-2-ил]окси}бензонитрила (63,7 мг, 42%).

Холодный боран (2 мл, 1М в тетрагидрофуране) добавляли к 4-{[2-(²H₃)метил(²H₆)пропан-2-ил]окси}бензонитрилу (61,4 мг, 0,333 ммоль) и полученную смесь нагревали до 65°C. Через 18 ч смесь концентрировали и добавляли метанол (2 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 15 мин, когда выделение газа прекращалось. Смесь концентрировали, повторно растворяли в этилацетате (3 мл), промывали NaOH (1 мл, 1 М водный раствор), органическую фазу разделяли, сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла (32,4 мг, 52%).

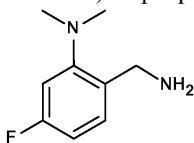
Промежуточное соединение 18: (3,5-дигидро-2Н-1,4-бензодиоксепин-8-ил)метанамин



Гидрид натрия (15,3 мг, 0,638 ммоль) добавляли к раствору 2-[5-(аминометил)-2-фторфенокси]этан-1-ола (50,6 мг, 0,254 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Через 20 мин перемешивания при комнатной температуре смесь нагревали до 50°C. Через 3,5 ч добавляли K₂CO₃ (с использованием шпателя) и смесь нагревали до 60°C. Через 2 ч смесь нагревали в микроволновом реакторе до 200°C в течение 30 мин с

получением раствора коричневого цвета. Добавляли гидроксид натрия (2 мл, 1 М водный раствор) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×3 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением раствора желаемого промежуточного соединения (1 мл). Материал использовали без дальнейшей очистки.

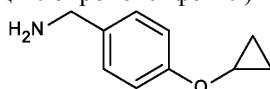
Промежуточное соединение 19: 2-(аминометил)-5-фтор-N,N-диметиланилин



Гидрид натрия (88 мг, 60%, 3,67 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-амино-4-фторбензонитрила (100 мг, 0,735 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) с последующим добавлением йодистого метила (183 мкл, 2,94 ммоль). Через 2 ч добавляли дополнительный гидрид натрия (42 мг, 60%, 1,75 ммоль) с последующим добавлением йодистого метила (90 мкл, 1,45 ммоль). Через 17 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли NaOH (2 мл, 1 М водный раствор), водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×3 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 1-15% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 2-(диметиламино)-4-фторбензонитрила (111 мг, 92%).

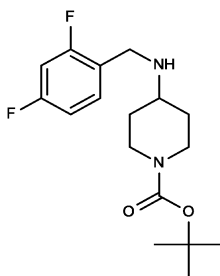
Боран (2,0 мл, 1М в ТГФ, 2,0 ммоль) добавляли к 2-(диметиламино)-4-фторбензонитрилу (111 мг, 0,676 ммоль). Через 18 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли дополнительный боран (2 мл, 1М в ТГФ, 2 ммоль) и смесь нагревали до 45°C. Еще через 24 ч перемешивания при температуре 45°C смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и промывали NaOH (3×4 мл, 1 М водный раствор). Органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения (112 мг).

Промежуточное соединение 20: (4-циклопропоксифенил)метанамин



4-Цианофенол (1,0 г, 7,97 ммоль), карбонат цезия (16,0 ммоль, 5,25 г), йодид натрия (0,8 ммоль, 121 мг), циклопропил бромид (31,9 ммоль, 2,64 мл) и N,N-диметилацетамид (4,0 мл) перемешивали при температуре 150°C в течение 20 ч в герметично закрытом сосуде с толстыми стенками, а затем распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой несколько раз, затем сушили и выпаривали, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 25-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 4-циклопропилокси-бензонитрила (832 мг, 5,22 ммоль, выход 65%). 4-циклопропилокси-бензонитрил (1,188 г, 7,46 ммоль) охлаждали на ледяной бане и добавляли боран (1М в тетрагидрофуране, 30 мл, 30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и при температуре 60°C в течение 30 мин, затем гасили метанолом (10 мл), выпаривали и нагревали в метаноле (20 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь выпаривали и распределяли между диэтиловым эфиром и гидроксидом натрия (водный раствор, 1 М). Органическую фазу собирали и экстрагировали хлористоводородной кислотой (водный раствор, 1 М). Водную фазу подщелачивали гидроксидом натрия (водный раствор, 5 М), затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушили и выпаривали с получением сырого (4-циклопропоксифенил)метанамина (878 мг, выход 72%).

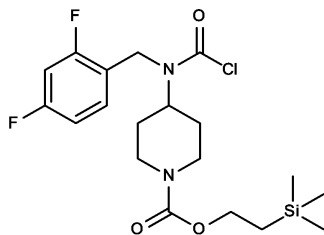
Промежуточное соединение 21: трет-бутил 4-[(2,4-дифторфенил)метил]амино} пиперидин-1-карбоксилат



(2,4-Дифторфенил)метанамин (8,0 г, 54,7 ммоль) добавляли к трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилату (11,3 г, 54,7 ммоль) в этаноле (60 мл) с последующим добавлением триацетоксиборгидрид натрия (23,9 г, 110 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли NaOH (160 мл, 2 М водн.) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили с использованием MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого промежуточного соединения (18,3 г). Промежуточ-

ное соединение использовали без дальнейшей очистки.

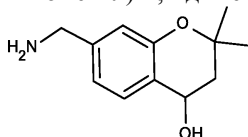
Промежуточное соединение 22: 2-(триметилсилил)этил 4-[(хлоркарбонил)[(2,4-дифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



(2,4-Дифторфенил)метанамина (1,68 г, 11,4 ммоль) добавляли к 2-(триметилсилил)этил 4-оксопиперидин-1-карбоксилату (2,4 г, 9,27 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) с последующим добавлением триацетоксисборгидрида натрия (4,46 г, 20,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли NaOH (0,5 М, водн.) и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили с использованием MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое промежуточное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя этилацетатом, с получением 2-(триметилсилил)этил 4-[(2,4-дифторфенил)метил]амино} пиперидин-1-карбоксилата (3,49 г).

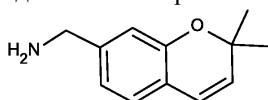
Раствор 2-(триметилсилил)этил 4-[(2,4-дифторфенил)метил]амино} пиперидин-1-карбоксилата (2,04 г, 5,49 ммоль) и пиридина (1,8 мл, 22,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к раствору трифосгена (1,09 г, 3,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при температуре 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в диэтиловом эфире и промывали HCl (0,5 М, водн.) Органическую фазу сушили с использованием MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое промежуточное соединение очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 25% этилацетатом в гексанах, с получением желаемого промежуточного соединения (1,98 г).

Промежуточное соединение 23: 7-(аминометил)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ол



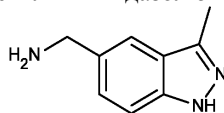
LiAlH_4 (28,3 мг, 0,745 ммоль) порциями добавляли к 2,2-диметил-4-оксо-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-карбонитрилу (30 мг, 0,149 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 50°C в течение ночи, затем порциями добавляли $\text{NaSO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ до прекращения выделения газа, смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), фильтровали и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения (30,0 мг, выход 97%).

Промежуточное соединение 24: (2,2-диметил-2Н-хромен-7-ил)метанамина



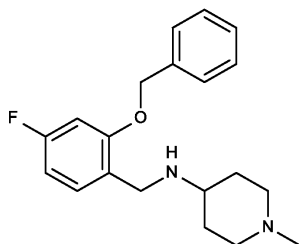
LiAlH_4 (37,7 мг, 0,993 ммоль) порциями добавляли к 2,2-диметил-2Н-хромен-7-карбонитрилу (46 мг, 0,248 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 50°C в течение ночи, затем порциями добавляли $\text{NaSO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ до прекращения выделения газа, смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), фильтровали и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения (46,0 мг, выход 97%).

Промежуточное соединение 25: (3-метил-1Н-индазол-5-ил)метанамина



LiAlH_4 (84,5 мг, 2,23 ммоль) порциями добавляли к 3-метил-1Н-индазол-5-карбонитрилу (70 мг, 0,445 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 50°C в течение ночи, затем порциями добавляли $\text{NaSO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ до прекращения выделения газа, смесь разбавляли этилацетатом (15 мл), фильтровали и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения (23,7 мг, выход 31%).

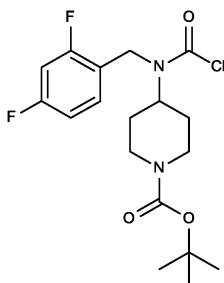
Промежуточное соединение 26: N-{[2-(бензилокси)-4-фторфенил]метил}-1-метилпиперидин-4-амин



Бензиновый спирт (0,77 г, 7,2 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии трет-бутоксид калия (0,97 г, 8,6 мг) в диоксане (15 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли 2,4-дифторбензонитрил (1,00 г, 7,2 ммоль) в одной порции. Еще через 90 мин добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения твердых веществ. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 25-50% дихлорметаном в петролейном эфире, с получением 2-(бензилокси)-4-фторбензонитрила в виде твердого вещества белого цвета (1,33 г, 81%).

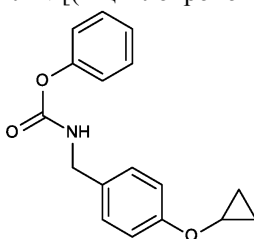
Холодный раствор борана (1,4 мл, 1М в тетрагидрофуране) добавляли к 2-(бензилокси)-4-фторбензонитрилу (208 мг, 915 мкмоль). Через 15 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли дополнительный боран (1,4 мл, 1М в тетрагидрофуране). Еще через 19 ч перемешивания добавляли дополнительный боран (1,0 мл, 1М в тетрагидрофуране). Через 3 ч смесь добавляли к гидроксиду натрия (5 мл, 1 М, водный раствор), экстрагировали этилацетатом (3×5 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением [2-(бензилокси)-4-фторфенил]метанамина в виде масла (260 мг, количественный выход). Материал использовали без дальнейшей очистки. N-метил-4-пиперидон (150 мг, 1,32 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору [2-(бензилокси)-4-фторфенил]метанамина (204 мг, 882 мкмоль) в этаноле (5 мл), через 5 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (372 мг, 1,76 ммоль). Через 6 ч реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в дихлорметане (5 мл), промывали гидроксидом натрия (5 мл, 1 М, водный раствор), водную фазу экстрагировали дополнительным дихлорметаном (2×1 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла желтого цвета (253 мг, 87%).

Промежуточное соединение 27: трет-бутил 4-[(хлоркарбонил)[(2,4-дифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



Дифосген (184 мкл, 1,54 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) по каплям добавляли к смеси трет-бутил 4-[(2,4-дифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 3,07 ммоль) и DIPEA (1,07 мл, 6,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (8 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли дополнительный дифосген (100 мкл, 0,837 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Еще через 2 ч перемешивания добавляли NaOH (1 мл, 1 М водн.). Органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 3-12% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (1,34 г).

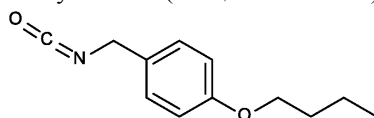
Промежуточное соединение 28: фенил N-[(4-циклопропоксифенил)метил]карбамат



4-Цианофенол (1 г, 7,97 ммоль), карбонат цезия (16,0 ммоль, 5,25 г), йодид натрия (0,8 ммоль, 121 мг), циклопропил бромид (31,9 ммоль, 2,64 мл) и диметилацетамид (4,0 мл) перемешивали при температуре 150°C в течение 20 ч в герметично закрытом сосуде, а затем распределяли между водой и диэтило-

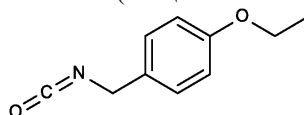
вым эфиром. Органическую фазу промывали водой несколько раз, затем сушили и выпаривали, сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 20-30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 4-циклопропилокси-бензонитрила (405 мг, 2,54 ммоль, выход 32%). Данную процедуру повторяли один раз с получением 4-циклопропилокси-бензонитрила (832 мг, 5,22 ммоль, выход 65%). Две партии объединяли с получением 1,188 г (7,46 ммоль) материала, который охлаждали на ледяной бане, и добавляли раствор NH_3 (30 мл, 1М в тетрагидрофуране, 30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и при температуре 60°C в течение 30 мин, затем ее гасили метанолом (10 мл), выпаривали и нагревали в метаноле (20 мл) при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь выпаривали и распределяли между эфиром и 1 М NaOH. Органическую фазу собирали и экстрагировали 1 М HCl, водную фазу разделяли и подщелачивали 5 М NaOH, затем экстрагировали диэтиловым эфиром, а органическую фазу собирали, сушили и выпаривали с получением сырого 4-циклопропилокси-бензиламина (878 мг, 5,37 ммоль, выход 72%). Этот материал растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли пиридин (8,1 ммоль, 660 мкл) с последующим добавлением фенилхлорформиата (7,0 ммоль, 906 мкл), растворенного в дихлорметане (4,0 мл), по каплям на ледяной бане, смесь перемешивали в течение 30 мин, затем распределяли между дихлорметаном и 1 М HCl, органическую фазу отделяли, сушили и выпаривали с получением кристаллического материала. Этот материал перекристаллизовывали из смеси EtOAc/гексаны, получая указанное в заголовке соединение (881 мг, 3,1 ммоль, выход 58%). Из маточного раствора кристаллизовали еще одну порцию (218 мг, 0,77 ммоль). Общий выход фенил N-[(4-циклопропоксифенил)метил]карбамата составил 72%.

Промежуточное соединение 29: 1-бутоксифенил-4-(изоцианатометил)бензол



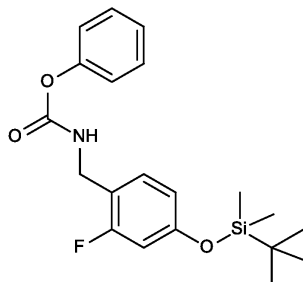
2-(4-Бутоксифенил)уксусную кислоту (4,0 г, 18,81 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч в смеси дихлорметана (24 мл), тионилхлорида (16 мл) и DMF (160 мкл). Смесь выпаривали и добавляли диэтиловый эфир. Твердые вещества удаляли, а эфирный экстракт выпаривали с получением 2-(4-бутоксифенил)ацетилхлорида (4,35 г, выход 100%). Данный хлорангидрид (3,5 г, 14,7 ммоль) растворяли в ацетоне (10 мл) и добавляли при температуре 0°C в течение 10 мин к раствору азидата натрия (1,35 г, 20,53 ммоль) в воде (10 мл). После перемешивания при температуре 0°C в течение 1 ч смесь разбавляли холодной водой (40 мл) и экстрагировали толуолом (2×40 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали до получения 60 мл на роторном испарителе с использованием водяной бани при температуре 30°C. Раствор толуола затем нагревали до 65°C на масляной бане, пока не прекращалось выделение газа (30 мин). Смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин и после этого выпаривали с получением масла, которое растворяли в н-гептане (40 мл). Раствор фильтровали для удаления твердых веществ, а фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (3,21 г, выход 100%).

Промежуточное соединение 30: 1-этоксифенил-4-(изоцианатометил)бензол



Соединение получали по аналогии с 1-бутоксифенил-4-(изоцианатометил)бензолом.

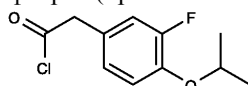
Промежуточное соединение 31: фенил N-({4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-фторфенил}метил)карбамат



2-Фтор-4-гидрокси-бензальдегид (982 мг, 7,0 ммоль), имидазол (20,0 ммоль, 1,375 г) и DMF (4,0 мл) перемешивали и добавляли раствор т-бутилдиметилсилилхлорида (14,0 ммоль, 2,175 г), растворенного в DMF (4,0 мл). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 20 ч, а затем распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой несколько раз, сушили, выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением силилированного бензальдегида в виде масла. Данный

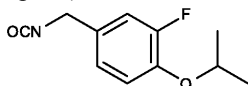
материал растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли боргидрид натрия (7,0 ммоль, 270 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали и распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Органическую фазу отделяли и выпаривали с получением промежуточного бензилового спирта (961 мг, 3,75 ммоль, выход 54% для двух стадий). Данный спирт (961 мг, 3,75 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (9,4 ммоль, 1,64 мл) с последующим добавлением п-толуолсульфонилхлорида (5,63 ммоль, 1,083 г). Смесь перемешивали в течение 72 ч, а затем очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного бензилтозилата (866 мг, 2,11 ммоль, выход 56%). Данный материал (853 мг, 2,07 ммоль), фталимид калия (4,0 ммоль, 750 мг) и DMF (3,0 мл) перемешивали и добавляли пиридин (1,0 ммоль, 81 мкл). Смесь перемешивали в течение 22 ч, затем распределяли между 0,5 М HCl и диэтиловым эфиром. Органическую фазу отделяли, затем выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного производного фталимида (735 мг, 1,9 ммоль). Данный материал перемешивали в смеси этанола (5 мл) и раствора метиламина (8 М, 40 ммоль, 5,0 мл) в течение 20 ч, затем концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя метанолом, с получением промежуточного бензиламина (104 мг, 0,407 ммоль, выход 20% для двух стадий). Данный материал (104 мг, 0,407 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,0 мл) и добавляли пиридин (1,0 ммоль, 82 мкл), смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли фенилхлорформиат (0,8 ммоль, 104 мкл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем распределяли между водой и диэтиловым эфиром, органическую фазу отделяли, выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30% этилацетатом в петролейном эфире, с получением фенил N-(4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-фторфенил)метилкарбамата (165 мг, выход 100%).

Промежуточное соединение 33: 2-[3-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]ацетилхлорид



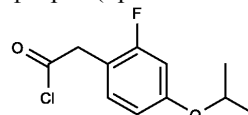
Соединение получали по аналогии с 2-[3-фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлоридом, используя 2-(3-фтор-4-гидроксифенил)уксусную кислоту и 2-иодпропан вместо изобутилбромида. Тетрабутиламмония йодид исключали.

Промежуточное соединение 34: 2-фтор-4-(изоцианатометил)-1-(пропан-2-илокси)бензол



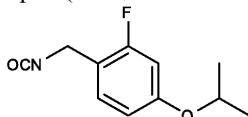
Соединение получали по аналогии с 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензолом, используя 2-[3-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]ацетилхлорид.

Промежуточное соединение 35: 2-[2-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил] ацетилхлорид



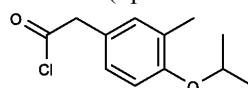
Соединение получали по аналогии с 2-[2-фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлоридом, используя 2-(2-фтор-4-гидроксифенил)уксусную кислоту и 2-иодпропан.

Промежуточное соединение 36: 2-фтор-1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол



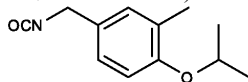
Соединение получали по аналогии с 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензолом, используя 2-[2-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]ацетилхлорид.

Промежуточное соединение 37: 2-[3-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]ацетилхлорид



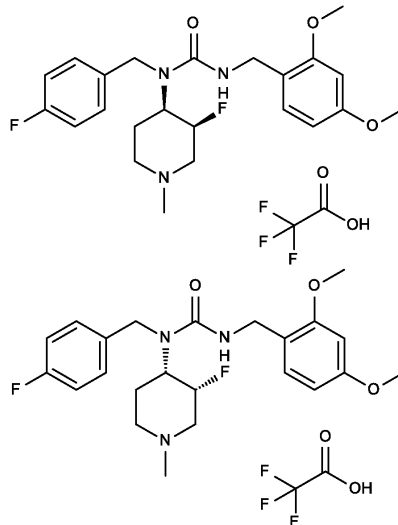
Соединение получали по аналогии с 2-[2-фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлоридом, используя 2-(4-гидрокси-3-метилфенил)уксусную кислоту и 2-иодпропан вместо изобутилбромида. Тетрабутиламмония йодид исключали.

Промежуточное соединение 38: 4-(изоцианатометил)-2-метил-1-(пропан-2-илокси)бензол



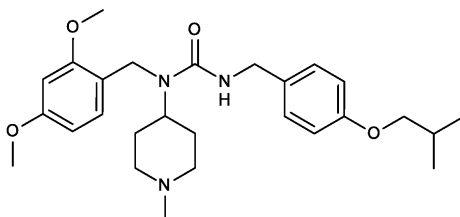
Соединение получали по аналогии с 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензолом, используя 2-[3-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]ацетилхлорид.

Пример 1: 1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-[(3R,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил]-3-[(4-фторфенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота (1a) и 1-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-[(3S,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил]-3-[(4-фторфенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота (1b)



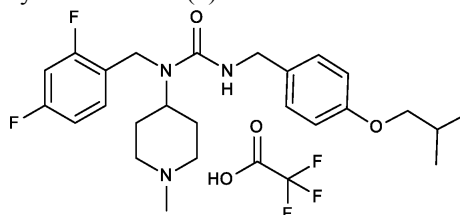
(2,4-Диметоксифенил)метанамиин (104 мкмоль) и триэтиламин (35 мкл, 250 мкмоль) в дихлорметане добавляли к дифосгену (6 мкл, 50 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) с применением шприцевого насоса (0,5 мл/ч). Смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, а затем добавляли (3R,4S)-3-фтор-N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и (3S,4R)-3-фтор-N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (1:1, 83 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл). Через 24 ч смесь промывали водой (1,5 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (1,5 мл). Объединенную органическую фазу сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-85% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанных в заголовке соединений. Выход: 31,3 мг, 55%: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,18 - 7,08 (м, 2H), 7,05 (д, 1H), 7,00 (т, 2H), 6,38 (дд, 3H), 6,32 (д, 1H), 5,17 - 4,95 (м, 2H), 4,79 (дд, 1H), 4,51 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,20 (квд, 2H), 3,91 - 3,72 (м, 5H), 3,45 (с, 3H), 3,03 (дд, 1H), 2,94 - 2,75 (м, 4H), 2,63 - 2,45 (м, 1H), 1,77 (д, 1H); ЖХ-МС: 434,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2: 3-[(2,4-диметоксифенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-[[4-(2-метилпропокси)фенил]метил]мочевина (2)



N-[(2,4-Диметоксифенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (0,34 ммоль, 90 мг) в дихлорметане добавляли к 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензолу (0,37 ммоль, 77 мг) в дихлорметане. Раствор перемешивали в течение 1 ч, а затем распределяли между дихлорметаном и гидроксидом натрия (водный раствор, 0,5 М). Органическую фазу отделяли, сушили (сульфат натрия), фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния. Выход: 101 мг, 63%: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,11 - 7,03 (м, 3H), 6,78 (д, 2H), 6,41 (дд, 1H), 6,38 (д, 1H), 4,72 (т, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,29 (д, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,73 - 3,65 (м, 5H), 2,86 (д, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,14-1,99 (м, 3H), 1,77-1,61 (м, 4H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 470,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

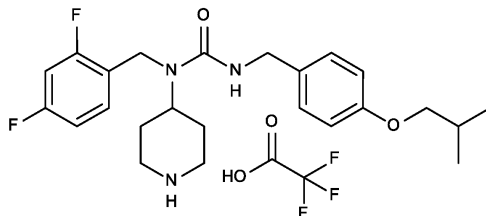
Пример 3: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[[4-(2-метилпропокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота (3)



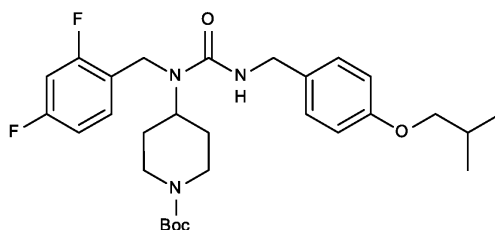
1-(Изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол (61,5 мг, 300 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) до-

бавляли к N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амину (60,0 мг, 250 мкмоль) в дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 38-72% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 22%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,13 (м, 1H), 7,04 (м, 2H), 6,79 (м, 4H), 4,78 - 4,65 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,72 - 3,65 (м, 2H), 3,65 - 3,56 (м, 2H), 2,85 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,16 (д, 2H), 2,07 (м, 1H), 1,96 - 1,85 (м, 2H), 1,02 (д, 6H); ЖХ-МС: 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (4)



трет-бутил 4-[[[(2,4-дифторфенил)метил]({[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}карбамоил)амино}пиперидин-1-карбоксилат

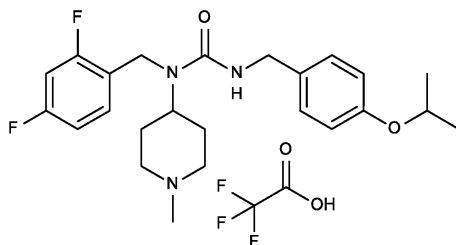


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[[[(2,4-дифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (469 мг, 1,61 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензола (396 мг, 1,93 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) в течение 1 мин. Смесь перемешивали в течение 2,5 ч, затем добавляли дополнительный 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол (198 мг, 0,96 ммоль) в одной порции. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения (811 мг).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

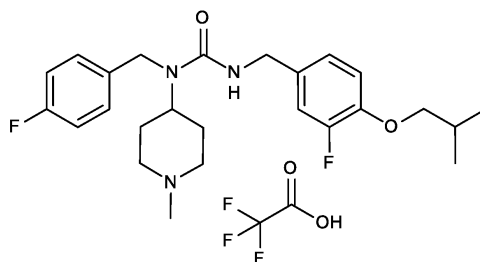
К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[[[(2,4-дифторфенил)метил]({[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}карбамоил)амино}пиперидин-1-карбоксилата (57 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 30-80% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 39%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,60 (шир.с, 1H), 9,08 (шир.с, 1H), 7,13 (кв, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,80 (т, 4H), 4,69 - 4,53 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,41 (д, 2H), 2,95 (д, 2H), 2,13 - 1,98 (м, 1H), 2,00 - 1,84 (м, 4H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 432,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (5)



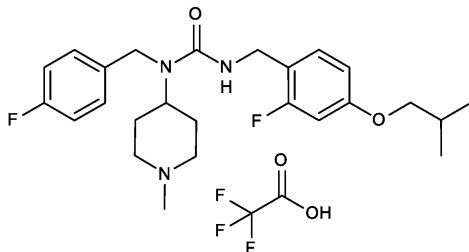
1-(Изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол (23,9 мг, 125 мкмоль) добавляли к N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амину (20,0 мг, 83,2 мкмоль) в дихлорметане (500 мкл). Смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 30-60% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 71%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,99 (шир.с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,87 - 6,75 (м, 4H), 4,83 - 4,66 (м, 2H), 4,51 (гепт, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,63 (д, 2H), 2,97 - 2,84 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,29 - 2,13 (м, 2H), 1,93 (д, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 432,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6: 3-{[3-фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-[(4-фторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (6)



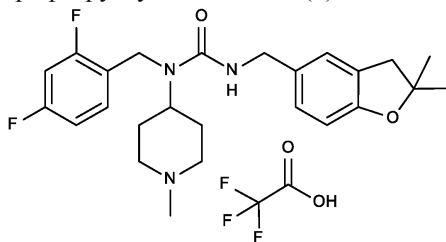
2-[3-Фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлорид (48,9 мкл, 200 мкмоль) в ацетоне (100 мкл) добавляли к азиду натрия (18,2 мг, 280 мкмоль) в воде (100 мкл) при температуре 0°C. Через 1 ч смесь разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали толуолом (3×1 мл). Органическую фазу сушили с использованием сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат осторожно концентрировали до получения около 1 мл. Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 15 мин, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (48,9 мг, 220 мкмоль) в толуоле (1 мл) и смесь нагревали до температуры окружающей среды. Через 2 ч смесь концентрировали и сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 25-45% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (69,8 мг, 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,41 (шир.с, 1H), 7,16 (дд, 2H), 7,01 (т, 2H), 6,86 - 6,71 (м, 3H), 4,80 (с, 1H), 4,69 (ддд, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,73 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,26 - 2,12 (м, 2H), 2,08 (д.кв., 1H), 1,88 (д, 2H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 446,3 [M+H]⁺.

Пример 7: 3-{[2-фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-[(4-фторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (7)

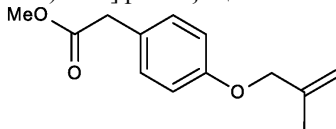


Соединение получали по аналогии с примером 6, используя 2-[2-фтор-4-(2-метилпропокси)фенил]ацетилхлорид. Выход: 29%. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,55 (шир.с, 1H), 7,13 (дд, 2H), 7,04 (т, 1H), 6,99 (т, 2H), 6,58 (дд, 1H), 6,51 (дд, 1H), 4,81 - 4,62 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,66 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,16 (тт, 2H), 2,05 (д.кв., 1H), 1,87 (д, 2H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 446,3 [M+H]⁺.

Пример 8: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (8)

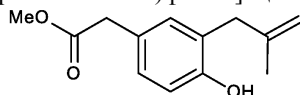


Метил 2-{4-[(2-метилпроп-2-ен-1-ил)окси]фенил}ацетат



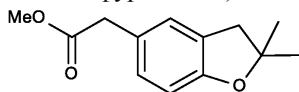
3-Бром-2-метилпроп-1-ен (1,41 мл, 14 ммоль) добавляли к метил 2-(4-гидроксифенил)ацетату (1,66 г, 10 ммоль) и карбонату калия (3,46 г, 25 ммоль) в ацетоне (50 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (20 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали (2,11 г, 96%).

Метил 2-[4-гидрокси-3-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)фенил]ацетат



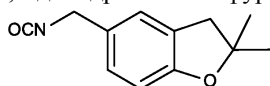
Метил 2-{4-[(2-метилпроп-2-ен-1-ил)окси]фенил}ацетат (1,94 г, 8,81 ммоль) растворяли в N-метил-2-пирролидоне (45 мл). Смесь нагревали до 200°C и перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали (2,56 г, количественный выход, содержит 20% N-метил-2-пирролидон).

Метил 2-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)ацетат



Метил 2-[4-гидрокси-3-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)фенил]ацетат (2,43 г, содержит 20% N-метил-2-пирролидон, 8,81 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (33,2 мл). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 0-15% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (1,84 г, 95%).

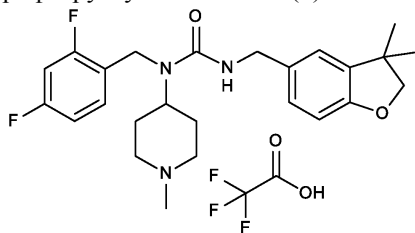
5-(Изоцианатометил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран



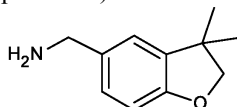
Метил 2-(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)ацетат (1,84 г, 8,35 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли гидроксид натрия (водный раствор, 2 М, 8,35 мл, 16,7 ммоль). Через 30 мин добавляли хлористоводородную кислоту (водный раствор, 1 М, 50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили (фазовый разделитель), концентрировали и повторно растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли тионилхлорид (6,08 мл, 83,5 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч, а затем концентрировали. Сырой материал растворяли в ацетоне (5,52 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли азид натрия (760 мг, 11,7 ммоль) в воде (5,52 мл). После перемешивания в течение 1 ч смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали толуолом (3×50 мл). Органическую фазу сушили с использованием сульфата магния и фильтровали. Фильтрат осторожно концентрировали до получения около 55 мл. Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 20 мин и затем концентрировали (1,77 г, количественный выход).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота 5-(изоцианатометил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран (203 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) добавляли к N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амину (288 мг, 1,2 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и затем концентрировали. Сырой материал очищали хроматографией с обращенной фазой, элюируя 10-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (448 мг, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,72 (шир.с, 1H), 7,13 (кв, 1H), 6,89 - 6,77 (м, 4H), 6,61 (д, 1H), 4,74 (тт, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,60 (д, 2H), 2,94 (с, 2H), 2,90 - 2,73 (м, 5H), 2,18 (квд, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,46 (с, 6H); ЖХ-МС: 444,3 [M+H]⁺.

Пример 9: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (9)



(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метанамина



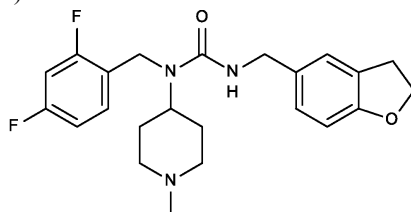
3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоновую кислоту (115 мг, 600 мкмоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли оксалилхлорид (56,7 мкл, 660 мкмоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 мин, а затем добавляли N,N-диметилформамид (2,3 мкл). Через 40 мин добавляли аммиак (28% водный раствор, 1,02 мл, 54 ммоль) и полученную смесь энергично перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 мл). Объединенную органическую фазу сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Добавляли боран (1М в тетрагидрофуране, 2,4 мл, 2,4 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 14 ч, а затем нагревали до 50°C. Еще через 7 ч снова добавляли боран (1М в тетрагидрофуране, 1,2 мл, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 17 ч. Реакцию гасили метанолом и концентрировали. Добавляли гидроксид натрия (водный раствор, 1 М, 10 мл) и смесь экст-

рагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органическую фазу экстрагировали хлористоводородной кислотой (водный раствор, 1 М, 10 мл). Водную фазу подщелачивали гидроксидом натрия (водный раствор, 5 М) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органическую фазу сушили (фазовый разделитель) и концентрировали (45 мг, 42%).

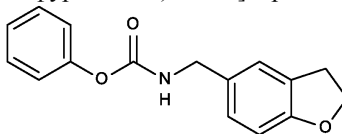
1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору дифосгена (12 мкл, 100 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли (3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метанамина (35,4 мг, 200 мкмоль) в дихлорметане (1 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (105 мкл, 600 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (71 мг, 295 мкмоль). Еще через 30 мин смесь промывали гидроксидом натрия (водный раствор, 1 М, 2 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (1 мл). Объединенную органическую фазу сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (91 мг, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,56 (шир.с, 1H), 7,14 (кв, 1H), 6,89 (дд, 1H), 6,86 - 6,77 (м, 3H), 6,68 (д, 1H), 4,75 (тт, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,61 (д, 2H), 2,86 (т, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,18 (квд, 2H), 1,92 (д, 2H), 1,29 (с, 6H); ЖХ-МС: 444,0 [M+H]⁺.

Пример 10: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина (10)



Бис(фенил N-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]карбамат)

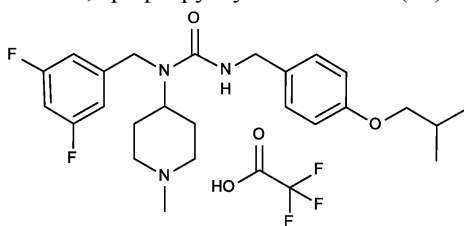


(2,3-Дигидро-1-бензофуран-5-ил)метанамина (59 мг, 0,39 ммоль) и пиридин (65 мкл, 0,8 ммоль) перемешивали в дихлорметане (1 мл) и по каплям добавляли фенилхлорформиат (71 мкл, 0,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем распределяли между дихлорметаном и гидроксидом натрия (водный раствор, 0,5 М). Органическую фазу отделяли, сушили, выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 67% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (88 мг, 83%).

1-(2,4-Дифторбензил)-3-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина.

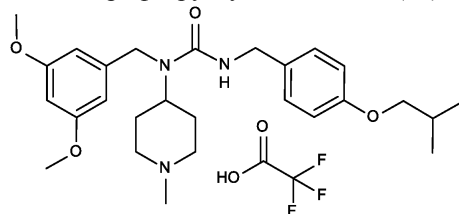
N-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (101 мг, 0,40 ммоль) и бис(фенил N-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]карбамат) (88 мг, 0,326 ммоль) растворяли в толуоле (2,0 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (105 мкл, 6,0 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 120°C в течение 17 ч, затем распределяли между гидроксидом натрия (водный раствор, 0,5 М) и эфиром. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 0-33% метанолом в этилацетате. Фракции, содержащие желаемый материал, объединяли, концентрировали, суспендировали в диэтиловом эфире и фильтровали для удаления твердых веществ. Прозрачный раствор выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (92 мг, 68%). Данное масло растирали в смеси эфир/гексаны с получением указанного в заголовке соединения в виде кристаллического негигроскопичного свободного основания (69,2 мг, 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,22 (кв, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,85 - 6,74 (м, 2H), 6,68 (д, 1H), 4,55 (т, 2H), 4,52 (т, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,30 (д, 2H), 4,29 (м, 1H), 3,15 (т, 2H), 2,90 (д, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (м, 2H), 1,71 (м, 4H); ЖХ-МС: 416,2 [M+H]⁺.

Пример 11 (сравнительный): 1-[(3,5-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (11)



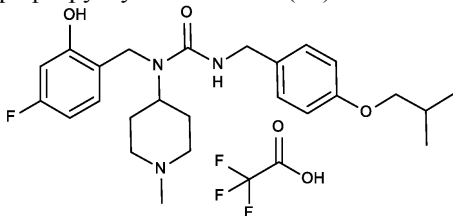
Соединение получали по аналогии с примером 2, используя N-[(3,5-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Выход: 62%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,02 (д, 2H), 6,83 - 6,78 (м, 2H), 6,74 (д, 2H), 6,73 - 6,67 (м, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,32 - 4,25 (м, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,61 - 3,52 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,27 - 2,13 (м, 2H), 2,05 (д.кв., 1H), 1,96 - 1,85 (м, 2H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12 (сравнительный): 1-[(3,5-диметоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (12)

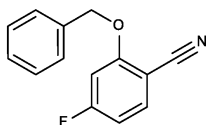


Соединение получали по аналогии с примером 2, используя N-[(3,5-диметоксифенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Выход: 34%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,02 (д, 2H), 6,80 - 6,74 (м, 2H), 6,34 (м, 3H), 4,62 - 4,54 (м, 1H), 4,46 - 4,36 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,27 (д, 2H), 3,72 (с, 6H), 3,68 (д, 2H), 2,94 - 2,85 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,15 - 2,01 (м, 3H), 1,81 - 1,63 (м, 4H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 470,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13: 1-[(4-фтор-2-гидроксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (13)

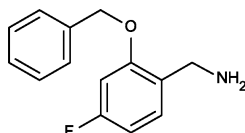


2-(Бензилокси)-4-фторбензонитрил

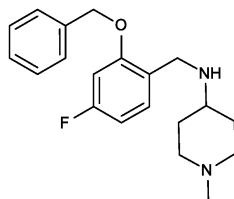


К перемешиваемой суспензии трет-бутоксид калия (2,34 г, 21 ммоль) в диоксане (15 мл) при комнатной температуре добавляли бензиловый спирт (2,33 г, 22 ммоль) в одной порции. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 2,4-дифторбензонитрил (1,00 г, 7,2 ммоль) в одной порции. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3x10 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения твердых веществ. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 25-50% дихлорметаном в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (1,33 г, 5,8 ммоль, 81%).

[2-(Бензилокси)-4-фторфенил]метанамин

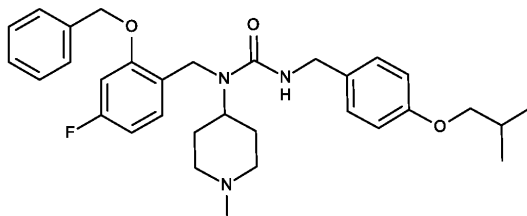


2-(Бензилокси)-4-фторбензонитрил (208 мг, 0,92 ммоль) растворяли в растворе BN_3 с температурой 4°C (1,4 мл, 1М в тетрагидрофуране). Через 5 ч добавляли дополнительный раствор BN_3 (1,4 мл) при комнатной температуре, еще через 19 ч добавляли дополнительный раствор BN_3 (1 мл) и продолжали перемешивание в течение 3 ч, затем по каплям добавляли NaOH (5 мл, 1 М водный раствор) и смесь экстрагировали этилацетатом (3x5 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (260 мг). N-{[2-(бензилокси)-4-фторфенил]метил}-1-метилпиперидин-4-амин



К перемешиваемому раствору [2-(бензилокси)-4-фторфенил]метанамина (204 мг) в этаноле (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1-метилпиперидин-4-он (163 мкл) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (372 мг) в одной порции. Смесь перемешивали в течение 6 ч, затем концентрировали, разводили NaOH (5 мл, 1 М водный раствор) и промывали дихлорметаном (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (253 мг).

1-{[2-(Бензилокси)-4-фторфенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина (13b)

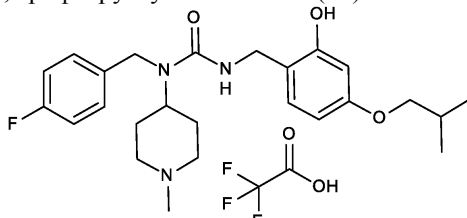


К перемешиваемому раствору N-{[2-(бензилокси)-4-фторфенил]метил}-1-метилпиперидин-4-амина (127 мг) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли раствор 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензола (112 мг) в дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч, затем промывали NaOH (3× 1 мл, 1 М водный раствор). Органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (229 мг).

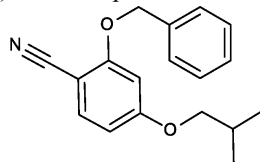
1-[(4-Фтор-2-гидроксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору 1-{[2-(бензилокси)-4-фторфенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевины (90 мг) в этаноле (5 мл) в атмосфере азота добавляли палладиевую (10% по массе) чернь (58 мг) в одной порции при комнатной температуре. Атмосферу азота меняли на атмосферу водорода и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Атмосферу водорода удаляли, смесь фильтровали через слой целита с этанолом, а отфильтрованный растворитель концентрировали до получения неочищенного масла. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 55-75% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 0,059 ммоль, 41% за 4 этапа). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,13 (шир.с, 1H), 7,12 (д, 2H), 6,98 (т, 1H), 6,79 (д, 2H), 6,61 (д, 1H), 6,47 (т, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,31 (с, 4H), 4,19 (с, 1H), 3,67 (д, 2H), 3,45 (д, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,36 (кв, 2H), 2,12 - 1,94 (м, 1H), 1,82 (д, 2H), 1,00 (д, 6H); ЖХ-МС: 444,3 [M+H]⁺.

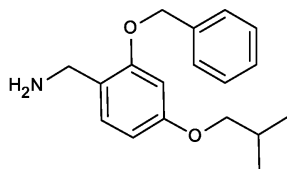
Пример 14: 1-[(4-фторфенил)метил]-3-{[2-гидрокси-4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (14)



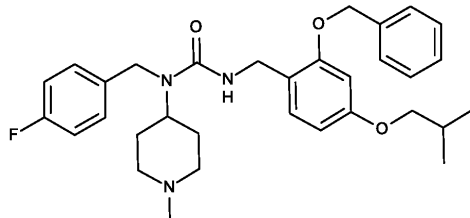
2-(Бензилокси)-4-(2-метилпропокси)бензонитрил



К перемешиваемому раствору 2-(бензилокси)-4-бензонитрила (208 мг, 0,92 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре добавляли изобутанол (126 мкл) с последующим добавлением третибутоксид калия (146 мг) в одной порции. Смесь перемешивали в течение 17 ч, затем добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (287 мг). [2-(бензилокси)-4-(2-метилпропокси)фенил]метанамин



2-(Бензилокси)-4-(2-метилпропокси)бензонитрил (287 мг, ммоль) растворяли в растворе BN_3 с температурой 4°C (1 мл, 1М в тетрагидрофуране). Через 1,5 ч смесь нагревали до 60°C , через 1,5 ч добавляли дополнительный раствор BN_3 (1 мл) и перемешивание продолжали в течение 17 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, по каплям добавляли NaOH (4 мл, 1 М водный раствор) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (393 мг). 3-{[2-(бензилокси)-4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-[(4-фторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина

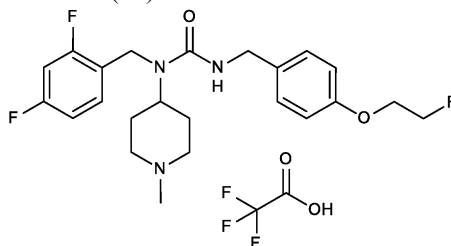


К перемешиваемому раствору дифосгена (50 мкл) в дихлорметане (1 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли смесь [2-(бензилокси)-4-(2-метилпропокси)фенил]метанамина (102 мг) и пиридина (87 мкл) в дихлорметане (1 мл) в течение 2 мин. Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем по каплям добавляли к перемешиваемому раствору N-[4-(фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (71 мг) в дихлорметане (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 мин. Смесь перемешивали в течение 3 ч, затем промывали NaOH (3×1 мл, 1 М водный раствор). Органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (168 мг).

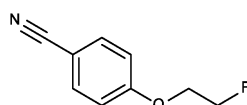
1-[(4-Фторфенил)метил]-3-{[2-гидрокси-4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

К перемешиваемому раствору 3-{[2-(бензилокси)-4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-[(4-фторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины (168 мг) в этаноле (5 мл) в атмосфере азота добавляли палладиевую (10 мас.%) чернь (70 мг) в одной порции при комнатной температуре. Атмосферу азота меняли на атмосферу водорода и смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Атмосферу водорода удаляли, смесь фильтровали через слой целита с этанолом, а отфильтрованный растворитель концентрировали дихлорметаном (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения неочищенного масла. Одну треть сырого материала очищали ВЭЖХ, элюируя 40-70% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,026 ммоль, 33% за 4 этапа). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,65 (шир.с, 1H), 7,10 (дд, 2H), 6,99 (т, 2H), 6,81 (д, 1H), 6,47 (д, 1H), 6,33 (дд, 1H), 5,05 (т, 1H), 4,64 (т, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,19 (д, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 2,89 - 2,74 (м, 5H), 2,23 (кв, 2H), 2,05 (п, 1H), 1,85 (д, 2H), 1,00 (д, 6H); ЖХ-МС: 444,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-фторэтоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (15)

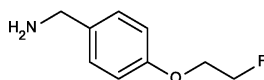


4-(2-Фторэтоксифенил)бензонитрил



2-Фторэтанол (145 мкл, 2,46 ммоль) добавляли к смеси трет-бутоксид калия (277 мг, 2,46 ммоль) в диоксане (2 мл). Через 5 мин перемешивания при комнатной температуре к смеси добавляли 4-дифторбензонитрил (199 мг, 1,64 ммоль) в диоксане (2 мл). Через 16 ч перемешивания при комнатной температуре смесь добавляли к слою диэтилового эфира (5 мл) на воде (5 мл). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (3×5 мл), объединенные органические слои сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения в виде твердого вещества белого цвета (261,3 мг).

(4-(2-Фторэтоксифенил)метанамином

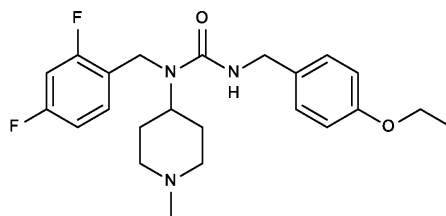


Боран (2 мл, 1М в тетрагидрофуране, 2 ммоль) добавляли к 4-(2-фторэтоксифенил)бензонитрилу (133 мг, 0,805 ммоль). Через 1 ч перемешивания при комнатной температуре смесь нагревали до 40°C. Через 1 ч перемешивания смесь концентрировали. Остаток повторно растворяли в метаноле (2 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и концентрировали до получения масла. Добавляли NaOH (1 мл, 1 М водный раствор) и продукт экстрагировали этилацетатом (2×1 мл). Органический слой сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла (113,8 мг).

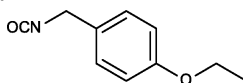
3-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-[[4-(2-фторэтоксифенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

[4-(2-Фторэтоксифенил)метанамином (51,3 мг, 0,303 ммоль), растворенный в дихлорметане (0,5 мл), добавляли к дифосгену (18,3 мкл, 0,152 ммоль), растворенному в дихлорметане (0,5 мл), затем по каплям добавляли диизопропилэтиламин (106 мкл, 0,606 ммоль). Через 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (87,4 мг, 0,364 ммоль), растворенный в дихлорметане (0,5 мл). После дополнительного перемешивания в течение 2 ч смесь концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 15-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (87,0 мг, 52%): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,88 (шир.с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,86 - 6,75 (м, 4H), 4,84 - 4,76 (м, 1H), 4,75 - 4,63 (м, 3H), 4,36 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 4,23 - 4,19 (м, 1H), 4,17 - 4,12 (м, 1H), 3,57 (д, 2H), 2,90 - 2,73 (м, 5H), 2,17 (квд, 2H), 1,89 (д, 2H); ЖХ-МС: 436,3 [M+H]⁺.

Пример 16: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-этоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина (16)



1-Этоксифенил-4-(изоцианатометил)бензол

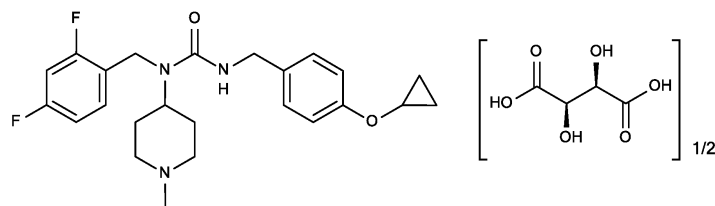


4-Этоксифенилуксусную кислоту (10,0 г, 53,38 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч в смеси дихлорметана (60 мл), тионилхлорида (40 мл) и N,N-диметилформамида (200 мкл). Смесь выпаривали и растирали в диэтиловом эфире. Экстракт диэтилового эфира выпаривали с получением 2-(4-этоксифенил)ацетилхлорида (10,98 г, выход 100%). Данный материал (7,0 г, чистота 95%, 33,4 ммоль) растворяли в ацетоне (15 мл) и добавляли при температуре 0°C в течение 10 мин к раствору азидата натрия (3,07 г, 46,8 ммоль) в воде (15 мл). После перемешивания при температуре 0°C в течение 1 ч смесь разбавляли холодной водой (40 мл) и экстрагировали толуолом (2×40 мл). Органические экстракты объединяли, сушили (сульфат натрия) и концентрировали до получения 60 мл на роторном испарителе с использованием водяной бани при температуре 30°C. Раствор толуола нагревали до 65°C на масляной бане, пока не прекращалось выделение газа (30 мин). Смесь перемешивали в течение дополнительных 5 мин и после этого выпаривали с получением масла, которое растворяли в гептане (40 мл). Раствор фильтровали для удаления твердых веществ, а фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (6,81 г, выход 100%).

3-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-[(4-этоксифенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина.

1-Этоксифенил-4-(изоцианатометил)бензол (чистота 87%, 200 мг, 1,08 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (200 мг, 832 мкмоль), растворенный в дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин, затем распределяли между гидроксидом натрия (водный раствор, 0,5 М) и дихлорметаном. Органическую фазу выпаривали, а остаток перекристаллизовывали последовательно из смеси диэтиловый эфир/гексаны, смеси ацетон/вода и смеси диэтиловый эфир/гексаны с получением 109 мг неочищенного соединения. Материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-33% метанолом в этилацетате, с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, выход 21%); ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,26 - 7,16 (м, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,86 - 6,73 (м, 4H), 4,53 (т, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,32 (д, 2H), 4,32 - 4,20 (м, 1H), 4,01 (кв, 2H), 2,89 (д, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,16 - 2,02 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 4H), 1,40 (т, 3H); 418,0 [M+H]⁺.

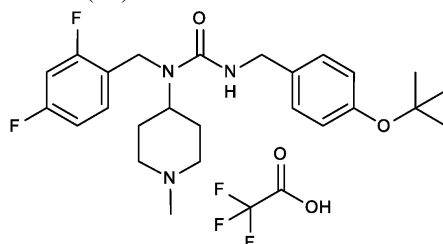
Пример 17: 3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; гемитартрат (17)



3-[(4-Циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; гемитартрат.

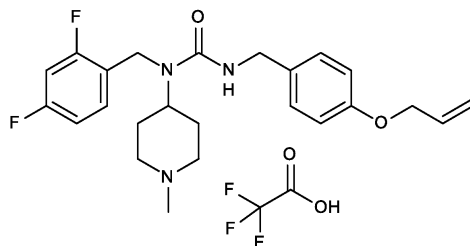
N-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (1,89 ммоль, 478 мг), фенил N-[(4-циклопропоксифенил)метил]карбамат (97%, 585 мг, 2,0 ммоль) и карбонат калия (2,5 ммоль, 350 мг) суспендировали в толуоле (5,0 мл). Смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч, затем распределяли между толуолом и гидроксидом натрия (водный раствор, 0,5 М). Органическую фазу отделяли и концентрировали. Материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-50% метанолом в этилацетате. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали. Добавляли диэтиловый эфир (10 мл). Смесь фильтровали и концентрировали с получением 3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины (725 мг, 1,688 ммоль, выход 89%). Данный материал (725 мг, 1,688 ммоль) и L-(+)-винную кислоту (0,844 ммоль, 127,3 мг) растворяли в этаноле (5,0 мл) с использованием ультразвуковой бани. Растворители затем выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде гемитартратной соли (стеклообразное состояние, 906 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,16 (кв, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,94 (д, 2H), 6,84 - 6,73 (м, 2H), 4,70 (шир.т., 1H), 4,62 - 4,48 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,33 (с, 1H), 4,28 (д, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,42 (т, 2H), 2,72 - 2,56 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,18 (м, 2H), 1,81 (д, 2H), 0,76 (м, 4H); ЖХ-МС: 430,3 [M+H]⁺.

Пример 18: 3-{[4-(трет-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (18)

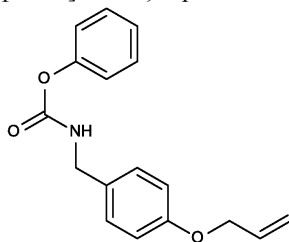


Соединение получали по аналогии с 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-фторэтоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевинной (пример 15), используя 4-фторбензонитрил и трет-бутоксид калия. 2-фторэтанол не добавляли. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-55% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (19,7 мг, 32%): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,57 (шир.с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,00 (д, 2H), 6,88 (д, 2H), 6,81 (т, 2H), 4,81 - 4,65 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,93 - 2,72 (м, 5H), 2,17 (кв, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,31 (с, 9H); ЖХ-МС: 446,3 [M+H]⁺.

Пример 19: 3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (19)



Фенил N-{[4-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил}карбамат



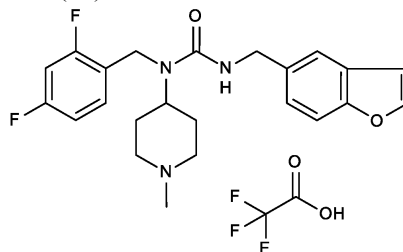
4-(Гидроксифенил)бензальдегид (10,0 г, 80,25 ммоль), карбонат калия (163,8 ммоль, 22,6 г), тетрабутиламмония йодид (1,0 ммоль, 377 мг), аллилбромид (121 ммоль, 10,6 мл) и N,N-диметилформамид (4,0 мл)

перемешивали при температуре 20°C в течение 6 ч, а затем распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой несколько раз, затем сушили и выпаривали с получением 4-(аллилокси)-бензальдегида в виде масла (13,3 г, 100%). Данный материал (11,17 г, 68,8 ммоль) растворяли в этаноле (40 мл) и порциями добавляли боргидрид натрия (35 ммоль, 1,351 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали, добавляли гидроксид натрия (водный раствор, 5 М, 30 мл) и воду (100 мл) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой и раствором, а затем выпаривали с получением 4-(аллилокси)бензилового спирта (10,49 г, 63,9 ммоль, 93%). Данный спирт (3,0 г, 18,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли тионилхлорид (37 ммоль, 2,8 мл). Смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 10 мин, а затем выпаривали. Остаток растворяли в N,N-диметилформамиде (7 мл) и добавляли фталимид калия (20 ммоль, 3,75 г) с последующим добавлением пиридина (5 ммоль, 410 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, а затем при температуре 50°C в течение 30 мин. Добавляли хлористоводородную кислоту (водный раствор, 1 М, 20 мл). Кристаллы выделяли фильтрацией, промывали 33% метанолом в воде и сушили с получением 5,18 г материала, который перекристаллизовывали из 95% этанола с получением производного фталимида (4,7 г, выход 88%). Данный материал перемешивали в 33% метиламине в этаноле (16 мл) и этаноле (15 мл) в течение 18 ч, затем при температуре 60°C в течение 30 мин. Смесь распределяли между диэтиловым эфиром и гидроксидом натрия (0,2 М). Органическую фазу отделяли и экстрагировали хлористоводородной кислотой (водный раствор, 1 М). Водную фазу подщелачивали гидроксидом натрия (5 М), затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушили и выпаривали с получением промежуточного соединения 4-аллилокси-бензиламина (2,247 г, 86%). Данный материал (1,5 г, 9,1 ммоль) и пиридин (11,83 ммоль, 0,96 мл) перемешивали в дихлорметане (10 мл) на ледяной бане и по каплям добавляли фенилхлорформиат (10,01 ммоль, 1,614 г, 1,3 мл), растворенный в дихлорметане (5 мл), в течение 20 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем распределяли между дихлорметаном и хлористоводородной кислотой (водный раствор, 0,5 М). Органическую фазу сушили и выпаривали с получением масла (2,3 г). В результате перекристаллизации из смеси этанол/вода получали желаемое промежуточное соединение в виде кристаллов (4,62 ммоль, 1,31 г, 51%).

3-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-{[4-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил} мочевины; трифторуксусная кислота.

[N-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (0,588 ммоль, 149 мг) и фенил N-{[4-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метил} карбамат (200 мг, 0,705 ммоль) растворяли в толуоле (1,5 мл) и добавляли карбонат цезия (1,0 ммоль, 326 мг). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч, затем распределяли между диэтиловым эфиром и гидроксидом натрия (водный раствор, 0,5 М). Органическую фазу концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-50% метанолом в этилацетате. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали. Добавляли диэтиловый эфир. Смесь фильтровали и концентрировали с получением желаемого соединения в виде свободного основания (112 мг, 0,261 ммоль, выход 44%). Данный материал растворяли в диоксане (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,27 ммоль, 21 мкл) с последующей лиофильной сушкой с получением указанного в заголовке соединения (0,27 ммоль, 146 мг, выход 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,96 (с, 1H), 7,13 (кв, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,87 - 6,75 (м, 4H), 6,04 (м, 1H), 5,40 (квд, 1H), 5,29 (квд, 1H), 4,78 - 4,63 (м, 2H), 4,51 (д, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,20 (м, 2H), 1,90 (д, 2H); ЖХ-МС: 430,3 [M+H]⁺.

Пример 20: 3-[(1-бензофуран-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (20)



К перемешиваемому раствору дифосгена (21,2 мг, 107 мкмоль) в дихлорметане (700 мкл) добавляли (1-бензофуран-5-ил)метанамин (30,0 мг, 204 мкмоль) и триэтиламин (56,8 мкл, 408 ммоль) в дихлорметане (700 мкл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (51,4 мг, 214 мкмоль). Еще через 5 ч смесь концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 15-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (79 мг, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,07 (шир.с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,08 - 7,01 (м, 1H), 6,80 (т, 2H), 6,70 (д, 1H), 4,90 (шир.с, 1H), 4,79 - 4,64 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,86 (т, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,17 (квд, 2H), 1,91 (д, 2H); ЖХ-МС: 414,2 [M+H]⁺.

Общие процедуры

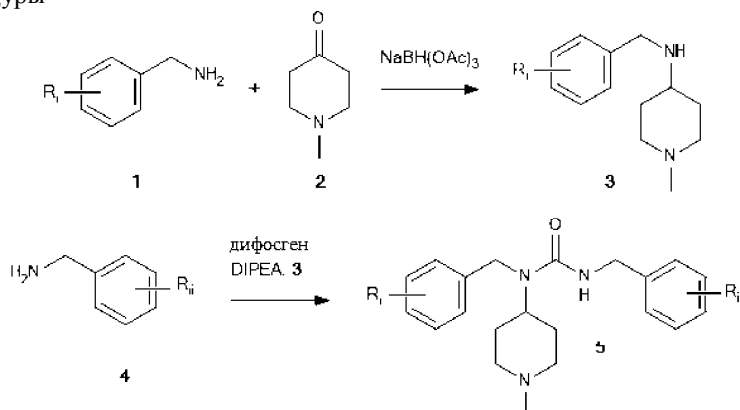


Схема S1: Общая процедура А (ОП А).

Амин 1 (1,1 экв.) добавляли к кетону 2 (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли NaOH (1 М, водн.) и экстрагировали CH₂Cl₂. Органическую фазу сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением вторичного амина 3, который использовали на следующей стадии без очистки или с очисткой колоночной хроматографией на силикагеле. Раствор амина 4 (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ по каплям добавляли к раствору дифосгена (0,5 экв.) в CH₂Cl₂ при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор вторичного амина 3 (1,1 экв.) в CH₂Cl₂ и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и желаемую мочевины 5 очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением соли ТФУ продукта или очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде, содержащей 6 ч/млн аммиака (28% водн.), с получением продукта в виде свободного основания.

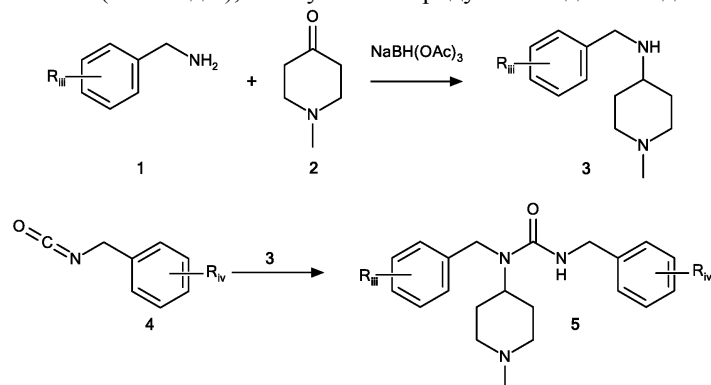


Схема S2. Общая процедура В (ОП В).

Амин 1 (1,1 экв.) добавляли к кетону 2 (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли NaOH (1 М, водн.) и экстрагировали CH₂Cl₂. Органическую фазу сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением вторичного амина 3, который использовали на следующей стадии без очистки или с очисткой колоночной хроматографией на силикагеле. Изоцианат 4 (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ добавляли к раствору вторичного амина 3 (1,0 экв.) в CH₂Cl₂ при комнатной температуре, реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и желаемую мочевины 5 очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением соли ТФУ продукта или очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде, содержащей 6 ч/млн аммиака (28% водн.), с получением продукта в виде свободного основания.

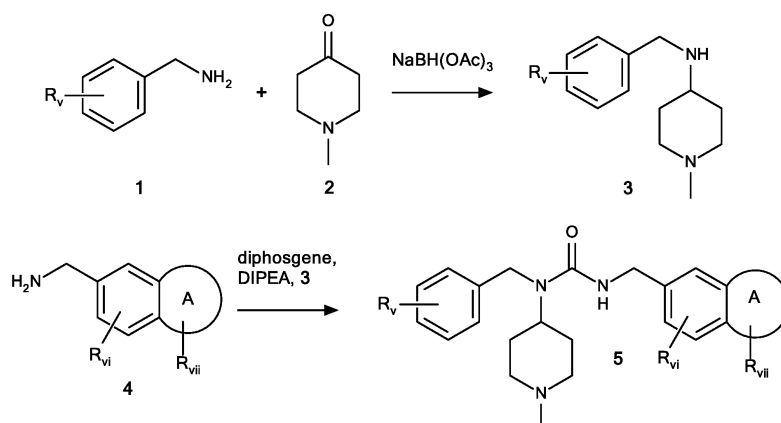


Схема S3. Общая процедура С (ОП С).

Амин 1 (1,1 экв.) добавляли к кетону 2 (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 с последующим добавлением триацетоксидборгидрида натрия (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли NaOH (1 М, водн.) и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением вторичного амина 3, который использовали на следующей стадии без очистки или с очисткой колоночной хроматографией на силикагеле. Раствор амина 4 (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 по каплям добавляли к раствору дифосгена (0,5 экв.) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор вторичного амина 3 (1,1 экв.) в CH_2Cl_2 и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и желаемую мочевины 5 очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением соли ТФУ продукта или очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде, содержащей 6 ч/млн аммиака (28% водн.), с получением продукта в виде свободного основания.

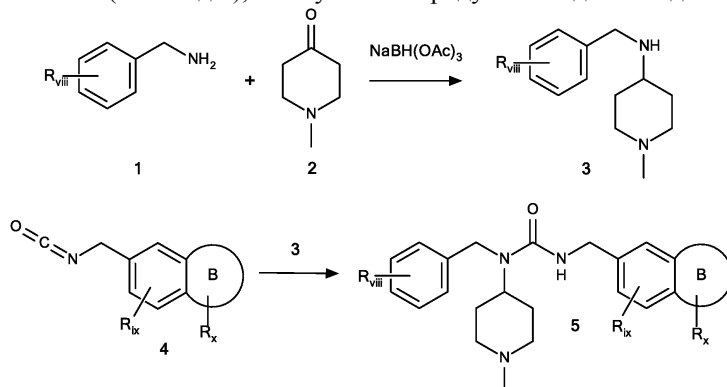


Схема S4. Общая процедура D (ОП D).

Амин 1 (1,1 экв.) добавляли к кетону 2 (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 с последующим добавлением триацетоксидборгидрида натрия (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли NaOH (1 М, водн.) и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением вторичного амина 3, который использовали на следующей стадии без очистки или с очисткой колоночной хроматографией на силикагеле. Изоцианат 4 (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 добавляли к раствору вторичного амина 3 (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 при комнатной температуре, реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и желаемую мочевины 5 очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением соли ТФУ продукта или очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде, содержащей 6 ч/млн аммиака (28% водн.), с получением продукта в виде свободного основания.

В схемах S1-S4, представленных выше, R_i , R_{ii} , R_{iii} , R_{iv} , R_v , R_{vi} , R_{vii} , R_{viii} , R_{ix} и R_x независимо отсутствуют или присутствуют 1, 2 или 3 раза, а R-группа описана в конечном соединении в табл. 1, например, в примере 21 R_v присутствует дважды и дважды представляет собой фтор, R_{v1} отсутствует, а R_{v11} присутствует один раз и представляет собой метил.

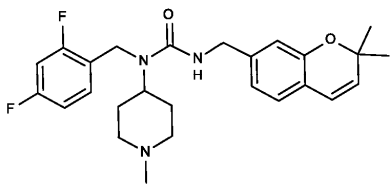
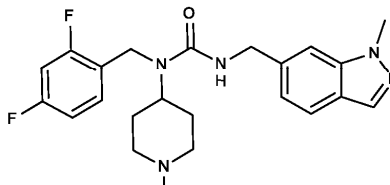
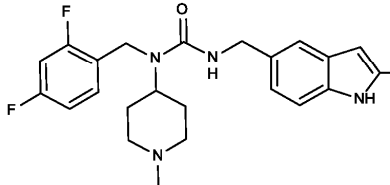
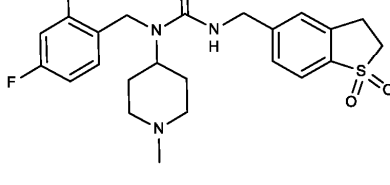
В схемах S3 и S4 кольцевые системы A и B выбраны из группы, состоящей из 5- и 6-членных кольцевых систем, таких как алициклическая, гетероалициклическая, арильная и гетероарильная, а соответствующая кольцевая система приводится в табл. 1. Например, кольцевая система в примере 22 представляет собой гетероалициклическое кольцо, т.е. оксазол.

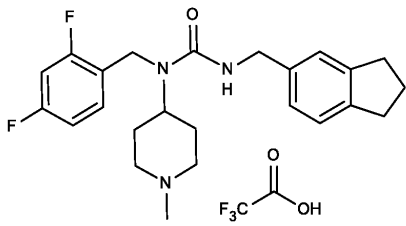
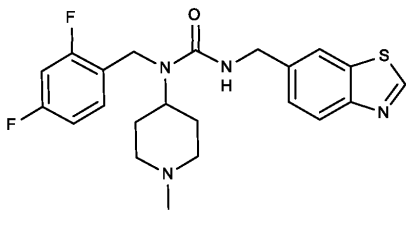
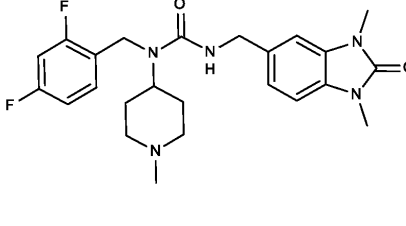
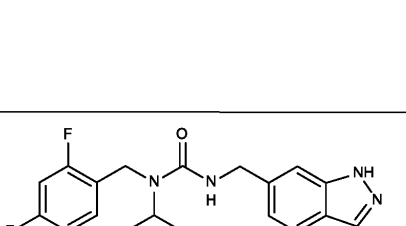
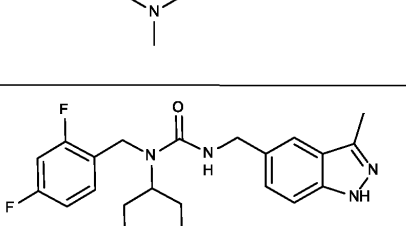
Таблица 1. Соединения, полученные в соответствии с ОП А, ОП В, ОП С и ОП D

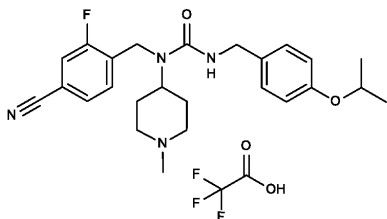
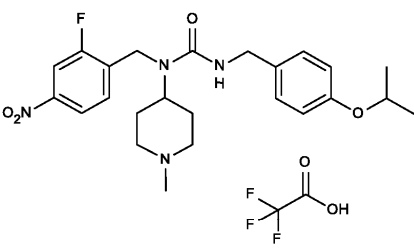
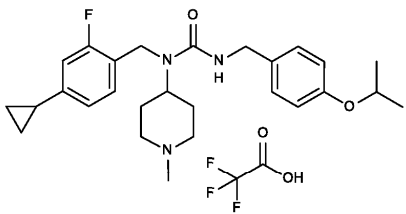
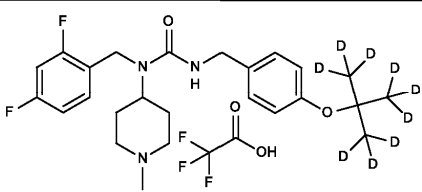
Пример/ соедине- ние	Структура	Исходные материалы			Про- цеду- ра
21		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(3-метил- 1H- индол-5- ил)метан амин*	С
22		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(2-метил- 1,3- бензокса ол-5- ил)метан амин*	С
23		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(1-метил- 2,3- дигидро- 1H- индол-5- ил)метан амин*	С

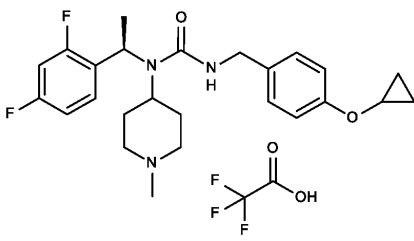
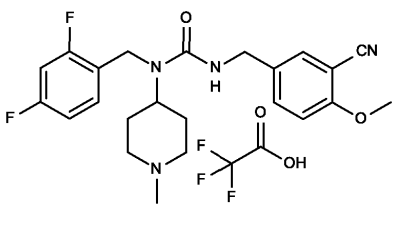
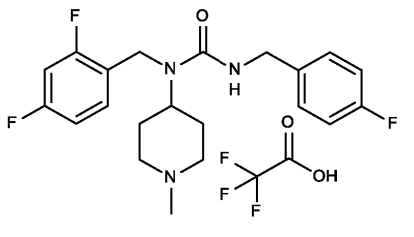
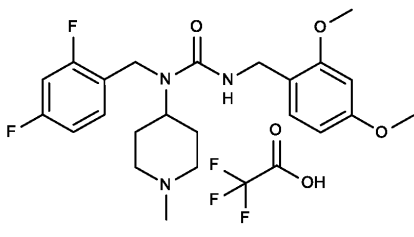
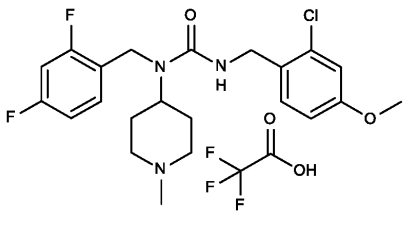
24		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(3-метил- 1,2- бензоксаз ол-6- ил)метан амин*	С
25		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(1,2- диметил- 1Н- индол-5- ил)метан амин*	С
26		1-(2,4- дифтор фенил) этан-1- амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(4- циклопро поксифен ил)метан амин**	А
27		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(хинолин- 6- ил)метан амин	С
28		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(3-метил- 1,2- бензоксаз ол-5- ил)метан амин*	С

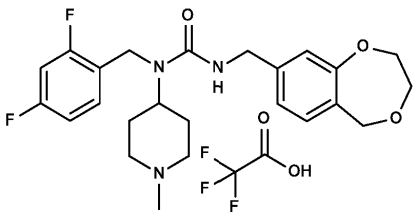
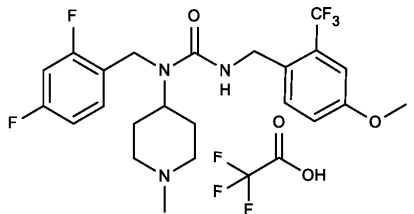
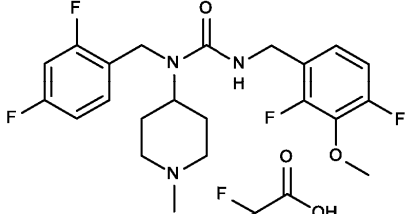
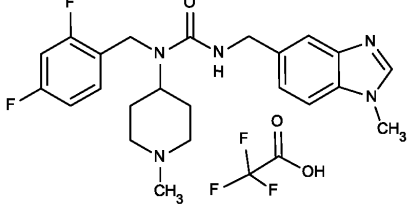
29		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(1,3- бензокса ол-6- ил)метан амин*	С
30		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(1,3- бензокса ол-5- ил)метан амин*	С
31		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(1-метил- 1Н- индол-5- ил)метан амин*	С
32		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(4-метил- 3,4- дигидро- 2Н-1,4- бензокса зин-6- ил)метан амин*	С
33		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	7-(амино метил)- 2,2- диметил- 3,4- дигидро-	С

				2H-1-бензо пиран-4- ол**	
34		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(2,2- диметил- 2H-хромен-7- ил)метан амин**	C
35		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(1-метил- 1H-индазол- 6-ил)метан амин*	C
36		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(2-метил- 1H-индол-5- ил)метан амин*	C
37		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	5-(амино метил)- 2,3-дигидро- 1λ6-бензотио фен-1,1- дион*	C

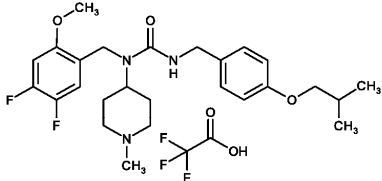
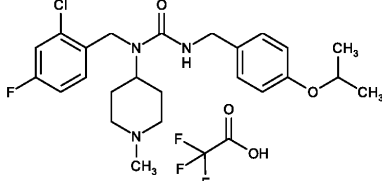
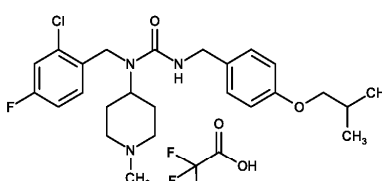
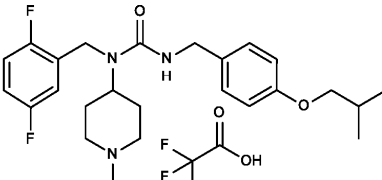
38		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(2,3- дигидро- 1H- инден-5- ил)метан амин*	С
39		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(1,3-бензо тиазол-6- ил)метан амин*	С
40		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	5-(амино метил)- 1,3- диметил- 2,3- дигидро- 1H-1,3- бензодиаз ол-2-он*	С
41		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-мети лпипер идин-4- он*	(1H- индазол- 6-ил) метан амин*	С
42		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(3-метил- 1H- индазол- 5-ил) метан амин**	С

43		4- (амино метил)- 3- фторбе нзонитр ил*	1-метил пипери дин-4- он*	[4- (пропан- 2- илокси)ф енил] метан амин*	A
44		(2- фтор-4- нитроф енил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	[4- (пропан- 2- илокси)ф енил] метан амин*	A
45		(4- циклоп ропил- 2- фторфе нил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	[4- (пропан- 2- илокси)ф енил] метан амин*	A
46		(2,4- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	(4-{[2- (² H ₃)мети л(² H ₆)про пан-2- ил]окси} фенил) метан амин**	A

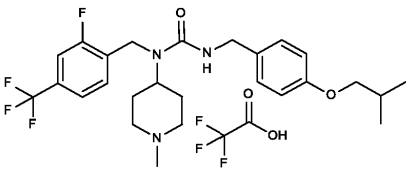
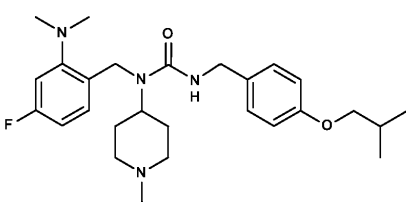
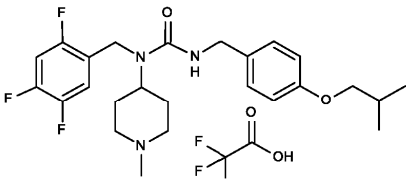
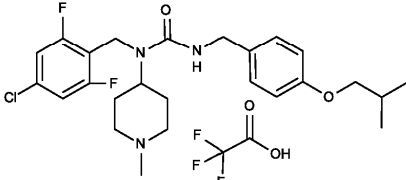
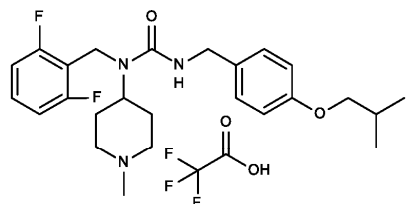
47		(1R)-1-(2,4-дифторфенил)этан-1-амин*	1-метилпиперидин-4-он*	(4-циклопропоксифенил)метанамин**	A
48		(2,4-дифторфенил)метанамин*	1-метилпиперидин-4-он*	5-(аминометил)-2-метоксибензонитрил	A
49		(2,4-дифторфенил)метанамин*	1-метилпиперидин-4-он*	(4-фторфенил)метанамин*	A
50		(2,4-дифторфенил)метанамин*	1-метилпиперидин-4-он*	(2,4-диметоксифенил)метанамин*	A
51		(2,4-дифторфенил)метанамин*	1-метилпиперидин-4-он*	(2-хлор-4-метоксифенил)метанамин	A

52		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пиперидин-4-он*	(3,5-дигидро-2H-1,4-бензодioxепин-8-ил)метана мин**	С
53		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метилпиперидин-4-он*	[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метана мин*	А
54		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пиперидин-4-он*	(2,4-дифтор-3-метоксифенил)метана мин*	А
55		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пиперидин-4-он*	(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метана мин*	С

56		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пиперидин-4-он*	(1-метил-1H-индазол-5-ил)метан амин*	C
57		[4-фтор-2-(трифторметил) фенил] метан амин*	1-метил пиперидин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол**	B
58		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пиперидин-4-он*	4-(изоцианатометил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран**	D
59		(2,4-дифтор фенил) метан амин*	1-метил пиперидин-4-он*	6-(изоцианатометил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-1-	D

				бензофур ан**	
60		(4,5- дифтор- 2- метокси фенил) метана мин*	1-метил пипери дин-4- он*	1- (изоциана тометил)- 4-(2- метилпро покси)бен зол**	В
61		(2-хлор- 4- фторфе нил)мет анамин *	1-метил пипери дин-4- он*	1- (изоциана тометил)- 4- (пропан- 2- илокси)бе нзол**	В
62		(2-хлор- 4- фторфе нил)мет анамин *	1-метил пипери дин-4- он*	1- (изоциана тометил)- 4-(2- метилпро покси)бен зол**	В
63		(2,5- дифтор фенил) метан амин*	1-метил пипери дин-4- он*	1- (изоциана тометил)- 4-(2- метилпро покси)бен зол**	В

64		(4-хлор-3-метокси-фенил) метан амин*	1-метил пипери-дин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпрокси)бензол**	В
65		(4-хлор-2-метокси-фенил) метан амин*	1-метил пипери-дин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпрокси)бензол**	В
66		[2-метокси-4-(трифторметил) фенил] метан амин*	1-метил пипери-дин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпрокси)бензол**	В
67		[2-хлор-4-(трифторметил) фенил] метан амин*	1-метил пипери-дин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпрокси)бензол**	В

68		[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]метанамин*	1-метилпиперидин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол**	В
69		2-(аминометил)-5-фтор-N,N-диметиланилин*	1-метилпиперидин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол**	В
70		(2,4,5-трифторфенил)метанамин*	1-метилпиперидин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол**	В
71		(4-хлор-2,6-дифторфенил)метанамин*	1-метилпиперидин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол**	В
72		(2,6-дифторфенил)метанамин*	1-метилпиперидин-4-он*	1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол**	В

* Коммерчески доступный;

** полученное промежуточное соединение, описанное в настоящем документе.

Пример/ оединени е	ЯМР	m/z [M+H]] ⁺
21	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 10,62 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 7,30 - 7,16 (м, 4H), 7,08 - 7,01 (м, 2H), 7,00 - 6,95 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,35 (д, 2H), 4,25 (т, 1H), 3,51 - 3,25 (м, 2H), 2,98 (кв, 2H), 2,72 (д, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,89 - 1,66 (м, 4H).	426,9
22	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 9,19 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 - 7,16 (м, 4H), 7,13 - 6,95 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,35 (д, 2H), 4,28 - 4,16 (м, 1H), 3,53 - 3,14 (м, 2H), 2,98 (кв, 2H), 2,72 (д, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,90 - 1,69 (м, 4H).	429,3
23	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 7,19 (кв, 2H), 7,00 (т, 1H), 6,87 (д, 3H), 6,41 (дд, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,00 - 3,85 (м, 1H), 3,23 - 3,12 (м, 2H), 2,86 - 2,76 (м, 2H), 2,71 (д, 2H), 2,65 (д, 3H), 2,09 (д, 3H), 1,88 (т, 2H), 1,59 - 1,37 (м, 4H).	429,3
24	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 13,22 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,17 (кв, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,82 (кв, 2H), 4,99 (т, 1H), 4,73 - 4,61 (м, 1H), 4,50 (д, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,89 - 2,72 (м, 5H), 2,55 (с, 3H), 2,22 (кв, 2H), 1,90 (д, 2H).	429,3
25	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 7,31 - 7,14 (м, 4H), 7,06 - 6,90 (м, 3H), 6,13 (с, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,31 (д, 2H), 3,99 - 3,87 (м, 1H), 3,63 (с, 3H),	441,3

	2,76 - 2,65 (м, 2Н), 2,38 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н), 1,88 (т, 2Н), 1,59 - 1,40 (м, 4Н).	
26	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-д4) δ 7,55 (кв, 1Н), 7,21 (д, 2Н), 7,05 - 6,94 (м, 4Н), 5,29 (кв, 1Н), 4,44 - 4,20 (м, 2Н), 3,72 (тт, 1Н), 3,44 (д, 1Н), 3,23 (д, 1Н), 3,12 - 2,77 (м, 4Н), 2,72 (с, 3Н), 2,70 - 2,51 (м, 2Н), 1,77 (д, 1Н), 1,57 (д, 3Н), 0,94 (д, 1Н), 0,81 - 0,72 (м, 2Н), 0,68 - 0,57 (м, 2Н).	444,3
27	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 9,51 (с, 1Н), 8,99 (д, 1Н), 8,56 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,70 (дд, 1Н), 7,34 (т, 1Н), 7,30 - 7,19 (м, 2Н), 7,07 (т, 1Н), 4,48 (д, 2Н), 4,45 (с, 2Н), 3,40 (д, 2Н), 2,99 (кв, 2Н), 2,72 (с, 3Н), 1,92 - 1,73 (м, 4Н).	425,3
28	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,37 (шир.с., 1Н), 7,46 (д, 1Н), 7,40 (с, 1Н), 7,34 (дд, 1Н), 7,15 (кв, 1Н), 6,89 - 6,77 (м, 2Н), 4,97 (шир.с., 1Н), 4,76-4,63 (м, 1Н), 4,51-4,45 (м, 2Н), 4,42 (с, 2Н), 3,63-3,56 (м, 2Н), 2,94-2,75 (м, 5Н), 2,54 (с, 3Н), 2,32 (д.кв., 2Н), 1,97-1,86 (м, 2Н).	429,3
29	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 8,07 (с, 1Н), 7,69 (д, 1Н), 7,39 (с, 1Н), 7,25 - 7,15 (м, 2Н), 6,87-6,76 (м, 2Н), 4,89-4,77 (м, 1Н), 4,62 - 4,33 (м, 5Н), 3,20 (шир.с., 2Н), 2,65-2,36 (м, 5Н), 2,06 (шир.с., 2Н), 1,81 (д, 2Н).	415,3
30	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 8,09 (с, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,27 - 7,18 (м, 2Н), 6,87-6,74 (м, 2Н), 4,82-4,73 (м, 1Н), 4,51 (д, 2Н), 4,47-4,32 (м, 3Н), 3,08 (шир.с., 2Н), 2,52-2,21 (м, 5Н), 1,93 (шир.с., 2Н), 1,78 (д, 2Н).	415,3
31	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 7,40 (с, 1Н), 7,26-7,19 (м, 2Н), 7,09 - 7,00 (м, 2Н), 6,87 - 6,68 (м, 2Н), 6,45 - 6,35 (м, 1Н), 4,57 (т, 1Н), 4,49 (д, 2Н), 4,44-4,29 (м, 3Н), 3,78 (с, 3Н), 2,99 (д, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,29-2,14 (м, 2Н), 1,92-1,68 (м, 4Н).	427,3
32	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 11,79 (шир.с., 1Н), 7,20-7,11 (м, 1Н), 6,87-6,79 (м, 2Н), 6,73 (д, 1Н), 6,66 (д, 1Н), 6,56 (дд, 1Н), 4,86 (шир.с., 1Н), 4,78-4,65 (м, 1Н), 4,40 (с, 2Н), 4,34-4,30 (м, 2Н), 4,27 (с,	445,3

	2H), 3,61 (д, 2H), 3,38-3,30 (м, 2H), 2,97-2,84 (м, 5H), 2,85-2,77 (м, 3H), 2,34-2,20 (м, 2H), 1,93 (д, 2H).	
33	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,37 (с, 1H), 7,41 - 7,31 (м, 1H), 7,18 (кв, 1H), 6,94 - 6,78 (м, 2H), 6,70 - 6,53 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,96 - 4,64 (м, 3H), 4,41 (с, 2H), 4,36-4,26 (м, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,94-2,82 (м, 2H), 2,79 (с, 4H), 2,40-2,24 (м, 2H), 2,17 (дд, 1H), 1,92 (д, 2H), 1,83 (дд, 1H), 1,43 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).	474,3
34	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,26 - 7,17 (м, 1H), 6,89 - 6,75 (м, 3H), 6,63 (д, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,28 (д, 1H), 5,58 (д, 1H), 4,57 (т, 1H), 4,47 - 4,28 (м, 5H), 3,05 (шир.с., 2H), 2,39 (с, 3H), 2,26 (шир.с., 2H), 1,94 - 1,72 (м, 4H), 1,41 (с, 6H).	456,3
35	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,93 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,25 - 7,17 (м, 2H), 6,95 (д, 1H), 6,83 - 6,73 (м, 2H), 4,80-4,70 (м, 1H), 4,53 (д, 2H), 4,48-4,29 (м, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,02 (шир.с., 2H), 2,37 (с, 3H), 2,26 (шир.с., 2H), 1,96-1,71 (м, 4H).	428,3
36	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,93 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,86 - 6,69 (м, 2H), 6,15 (с, 1H), 4,60-4,51 (м, 1H), 4,46 (д, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,34 (шир.с., 1H), 2,96 (шир.с., 2H), 2,44 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,18 (шир.с., 2H), 1,74 (шир.с., 4H).	427,3
37	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,65 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,84 (кв, 2H), 4,80 (шир.с., 1H), 4,48-4,39 (м, 4H), 4,28 (шир.с., 1H), 3,48 (т, 2H), 3,33 (т, 2H), 2,95 (д, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (шир.с., 2H), 1,86-1,67 (м, 4H).	464,2
38	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,82 (шир.с., 1H), 7,20-7,09 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,91-6,77 (м, 3H), 4,82-4,62 (м, 2H), 4,48 - 4,28 (м, 4H), 3,60 (д, 2H), 2,85 (кв, 6H), 2,79 (с, 3H), 2,29-2,12 (м, 2H), 2,06 (п, 2H), 1,92 (д, 2H).	414,3
39	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,33 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,30 - 7,08 (м, 3H), 7,01 (т, 1H), 4,54 - 4,31 (м, 4H), 4,03-3,89 (м, 1H), 2,72 (д, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,60-1,44 (м, 4H).	431,2

40	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 7,21 (кв, 1H), 6,94 - 6,74 (м, 5H), 4,70 (шир.с., 1H), 4,53-4,35 (м, 5H), 3,40 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,18 (шир.с., 2H), 2,66-2,27 (м, 5H), 1,97 (шир.с., 2H), 1,80 (д, 2H).	458,3
41	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 8,11-7,93 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,41 (кв, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,90 - 6,68 (м, 2H), 4,91 - 3,95 (м, 5H), 3,11 (д, 2H), 2,79 (шир.с., 2H), 2,43 (с, 3H), 2,35-2,04 (м, 4H), 1,98 (д, 2H).	414,3
42	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 9,86 (шир.с., 1H), 7,45 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 6,84-6,73 (м, 2H), 4,71-4,62 (м, 1H), 4,50 (д, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,36 (шир.с., 1H), 2,96 (шир.с., 2H), 2,54 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,18 (шир.с., 2H), 1,90-1,69 (м, 4H).	428,3
43	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 9,15 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,10 (д, 3H), 6,82 (д, 2H), 4,56 (п, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,28 - 4,21 (м, 1H), 4,18 (д, 2H), 3,42 - 3,33 (м, 2H), 3,05 - 2,89 (м, 2H), 2,77 - 2,69 (м, 3H), 1,85 - 1,69 (м, 4H), 1,24 (д, 6H).	439,3
44	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 9,22 (с, 1H), 8,09 (дд, 2H), 7,45 (т, 1H), 7,11 (д, 3H), 6,82 (д, 2H), 4,61 - 4,48 (м, 3H), 4,33 - 4,21 (м, 1H), 4,19 (д, 2H), 3,39 (д, 2H), 3,07 - 2,90 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,88 - 1,71 (м, 4H), 1,24 (д, 6H).	459,3
45	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,81 (с, 1H), 7,05 - 6,97 (м, 3H), 6,85 - 6,75 (м, 3H), 6,75 - 6,68 (м, 1H), 4,79 - 4,69 (м, 2H), 4,51 (п, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,92 - 2,81 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,18 (кв, 2H), 1,96 - 1,91 (м, 1H), 1,91 - 1,81 (м, 2H), 1,32 (д, 6H), 1,05 - 0,95 (м, 2H), 0,72 - 0,63 (м, 2H).	454,3
46	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,79 (с, 1H), 7,13 (кв, 1H), 7,00 (д, 2H), 6,87 (д, 2H), 6,81 (т, 2H), 4,79 - 4,66 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,31 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,19 (кв, 2H), 1,90 (д, 2H).	455,4
47	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> 4) δ 7,66 - 7,54 (м, 1H), 7,26 (д, 2H), 7,04 (дд, 4H), 5,34 (кв, 1H), 4,49 - 4,27 (м, 2H), 3,78 (тт, 1H), 3,50 (д, 1H), 3,29 (д, 1H), 3,19 - 3,01 (м, 2H), 2,97 - 2,82 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,74 - 2,54 (м, 2H), 1,82 (д, 1H), 1,63 (д, 3H), 1,01 (д, 1H), 0,88 - 0,63 (м, 4H).	444,3

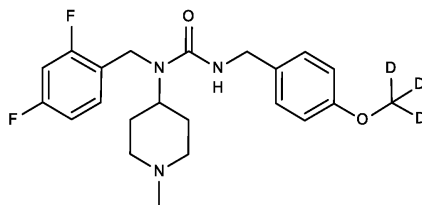
48	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,66 (шир.с., 1H), 7,37 - 7,29 (м, 2H), 7,13 (кв, 1H), 6,91 - 6,78 (м, 3H), 5,04 (с, 1H), 4,68 - 4,56 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,57 (д, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,24 (квд, 2H), 1,89 (д, 2H).	429,3
49	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,94 (с, 1H), 7,17 - 7,07 (м, 3H), 6,95 (т, 2H), 6,82 (т, 2H), 4,77 (с, 1H), 4,75 - 4,63 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,32 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,88 - 2,73 (м, 5H), 2,21 (квд, 2H), 1,90 (д, 2H).	392,2
50	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,80 (шир.с., 1H), 7,10 (д, 1H), 7,02 (кв, 1H), 6,89 - 6,81 (м, 1H), 6,75 (т, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,34 (д, 1H), 5,05 (т, 1H), 4,77 - 4,65 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,24 (д, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,57 (д, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,87 - 2,73 (м, 5H), 2,14 (кв, 2H), 1,87 (д, 2H).	434,3
51	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,66 (шир.с., 1H), 7,18 (д, 1H), 7,05 (кв, 1H), 6,86 - 6,70 (м, 4H), 4,91 (т, 1H), 4,75 - 4,63 (м, 1H), 4,38 - 4,30 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,58 (д, 2H), 2,91 - 2,71 (м, 5H), 2,17 (кв, 2H), 1,88 (д, 2H).	438,3
52	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,94 (шир.с., 1H), 7,16 (кв, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,90 - 6,72 (м, 4H), 4,79 - 4,66 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,32 (д, 2H), 4,04 (д, 2H), 3,98 (д, 2H), 3,57 (д, 2H), 2,88 - 2,73 (м, 5H), 2,20 (кв, 2H), 1,90 (д, 2H).	446,3
53	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,70 (шир.с., 1H), 7,33 (д, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,08 - 7,00 (м, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,87 - 6,69 (м, 2H), 4,80 - 4,62 (м, 2H), 4,43 (д, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,59 (д, 2H), 2,95 - 2,71 (м, 5H), 2,30 - 2,11 (м, 2H), 1,90 (д, 2H).	472,3
54	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,63 (с, 1H), 7,08 (кв, 1H), 6,91 - 6,74 (м, 4H), 4,84 (с, 1H), 4,78 - 4,59 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,33 (д, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,58 (д, 2H), 2,90 - 2,72 (м, 5H), 2,28 - 2,13 (м, 2H), 1,89 (д, 2H).	440,3
55	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 8,90 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,87 (т, 1H), 6,80 (т, 1H), 5,37 (м, 1H), 4,55 (с, 2H),	428,3

	4,44 (с, 2Н), 4,05 (с, 3Н), 3,58 (д, 2Н), 2,87 (с, 2Н), 2,77 (с, 3Н), 2,24 (д, 2Н), 1,95 (д, 2Н).	
56	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,49 (шир.с., 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,32 (д, 1Н), 7,19 (дд, 1Н), 7,14 (кв, 1Н), 6,80 (т, 2Н), 4,73 (т, 1Н), 4,46 (с, 2Н), 4,38 (с, 2Н), 4,07 (с, 3Н), 3,62 (д, 2Н), 2,89 (д, 2Н), 2,80 (с, 3Н), 2,28 - 2,09 (м, 2Н), 1,93 (д, 2Н).	428,3
57	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,80 (шир.с., 1Н), 7,41 - 7,31 (м, 2Н), 7,20 - 7,14 (м, 1Н), 6,99 (д, 2Н), 6,78 (д, 2Н), 4,81 - 4,71 (м, 1Н), 4,53 (с, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 4,26 (с, 2Н), 3,67 (д, 2Н), 3,60 (д, 2Н), 2,90 - 2,74 (м, 5Н), 2,26 - 2,10 (м, 2Н), 2,10 - 2,00 (м, 1Н), 1,92 (д, 2Н), 1,01 (д, 6Н).	496,3
58	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 7,20 - 7,10 (м, 1Н), 7,02 (т, 1Н), 6,83 (ддт, 2Н), 6,62 (д, 1Н), 6,51 (д, 1Н), 4,69 (ддт, 2Н), 4,37 (с, 2Н), 4,26 (д, 2Н), 3,58 (д, 2Н), 2,83 (с, 3Н), 2,77 (с, 4Н), 2,19 (квд, 2Н), 1,90 (д, 2Н), 1,42 (с, 6Н).	444,3
59	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 9,23 (с, 1Н), 7,28 - 7,18 (м, 2Н), 7,10 - 7,00 (м, 3Н), 6,65 (д, 1Н), 6,54 (с, 1Н), 4,41 (с, 2Н), 4,21 (с, 1Н), 4,18 (д, 2Н), 3,39 (д, 2Н), 2,98 (д, 2Н), 2,94 (с, 2Н), 2,73 (с, 2Н), 1,87 - 1,67 (м, 4Н), 1,38 (с, 6Н).	444,3
60	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,35 (с, 1Н), 7,04 (д, 2Н), 6,97 - 6,88 (м, 1Н), 6,81 (д, 2Н), 6,66 (дд, 1Н), 4,83 - 4,72 (м, 2Н), 4,29 (д, 2Н), 4,24 (с, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 3,69 (д, 2Н), 3,59 (д, 2Н), 2,91 - 2,83 (м, 2Н), 2,79 (д, 3Н), 2,30 - 2,16 (м, 2Н), 2,07 (дп, 1Н), 1,92 (д, 2Н), 1,02 (д, 6Н).	476,3
61	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,93 (шир.с., 1Н), 7,19 - 7,08 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,93 (тд, 1Н), 6,79 (д, 2Н), 4,83 - 4,71 (м, 1Н), 4,60 - 4,53 (м, 1Н), 4,56 - 4,44 (м, 1Н), 4,36 (с, 2Н), 4,29 (д, 2Н), 3,59 (д, 2Н), 2,91 - 2,80 (м, 2Н), 2,78 (с, 3Н), 2,27 - 2,08 (м, 2Н), 1,91 (д, 2Н), 1,32 (д, 6Н).	448,0
62	¹ Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 12,57 (шир.с., 1Н), 7,19 - 7,09 (м, 2Н), 7,03 (д, 2Н), 6,93 (тд, 1Н), 6,80 (дд, 2Н), 4,82 - 4,71 (м, 1Н), 4,61 - 4,53 (м, 1Н), 4,35 (с, 2Н), 4,29 (д, 2Н), 3,69 (д, 2Н), 3,60 (д, 2Н), 2,94	462,0

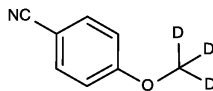
	- 2,81 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,26 - 2,10 (м, 2H), 2,13 - 1,99 (м, 1H), 1,92 (д, 2H), 1,02 (д, 6H).	
63	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,35 (шир.с., 1H), 7,06 - 6,98 (м, 3H), 6,98 - 6,91 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,79 (д, 2H), 4,80 - 4,57 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,60 (д, 2H), 2,96 - 2,82 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,27 - 2,12 (м, 2H), 2,11 - 1,99 (м, 1H), 1,92 (д, 2H), 1,00 (д, 6H).	446,3
64	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 9,23 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,12 (д, 2H), 7,01 (т, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,85 - 6,77 (м, 3H), 4,41 (с, 2H), 4,25 - 4,16 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,70 (д, 2H), 3,39 (д, 2H), 3,04 - 2,90 (м, 2H), 2,71 (д, 3H), 1,99 (дт, 1H), 1,88 - 1,67 (м, 4H), 0,97 (д, 6H).	474,3
65	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 9,10 (с, 1H), 7,14 - 7,05 (м, 3H), 7,05 - 6,93 (м, 2H), 6,90 (т, 1H), 6,83 (д, 2H), 4,27 (с, 3H), 4,15 (д, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,70 (д, 2H), 3,37 (д, 2H), 3,05 - 2,92 (м, 2H), 2,71 (д, 3H), 2,06 - 1,92 (м, 1H), 1,74 (д, 4H), 0,97 (д, 6H)	474,3
66	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,87 (шир.с., 1H), 7,17 (кв, 2H), 7,04 - 6,98 (м, 3H), 6,78 (д, Гц, 2H), 4,77 (т, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,67 (д, 2H), 3,57 (д, 2H), 2,85 - 2,81 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,15 (кв, 2H), 2,10 - 2,01 (м, 1H), 1,89 (д, 2H), 1,00 (д, 6H).	508,4
67	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,90 (шир.с., 1H), 7,65 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,78 (д, 2H), 4,77 (т, 1H), 4,49 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,91 - 2,78 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,40 - 2,13 (м, 2H), 2,14 - 1,98 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,01 (д, 6H).	512,3
68	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,76 (шир.с., 1H), 7,38 - 7,23 (м, 3H), 7,01 (д, 2H), 6,78 (д, 2H), 4,74 (т, 1H), 4,60 (шир.с., 1H), 4,46 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,20 (кв, 2H), 2,13 - 1,98 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,01 (д, 6H).	496,3
69	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,11 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,18 - 7,02 (м, 3H), 6,94 (д, 1H), 6,79 (д, 2H), 4,64 (т, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,27	471,3

	(с, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,50 (д, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,80 (д, 3H), 2,72 (с, 6H), 2,58 - 2,40 (м, 2H), 2,13 - 1,99 (м, 1H), 1,87 (д, 2H), 1,01 (д, 6H).	
70	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,78 (шир.с., 1H), 7,04 (д, 2H), 7,02 - 6,88 (м, 2H), 6,80 (д, 2H), 4,76 - 4,54 (м, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,93 - 2,73 (м, 5H), 2,19 (кв, 2H), 2,12 - 1,99 (м, 1H), 1,89 (д, 2H), 1,01 (д, 6H).	464,3
71	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,62 (шир.с., 1H), 7,05 (д, 2H), 6,89 (д, 2H), 6,81 (д, 2H), 4,91 (с, 1H), 4,60 - 4,48 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,62 (д, 2H), 2,89 - 2,71 (м, 5H), 2,32 (кв, 2H), 2,15 - 2,01 (м, 1H), 1,92 (д, 2H), 1,02 (д, 6H).	480,3
72	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- <i>d</i>) δ 12,34 (шир.с., 1H), 7,31 - 7,22 (м, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,87 (т, 2H), 6,80 (д, 2H), 5,04 (с, 1H), 4,61 - 4,50 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,62 (д, 2H), 2,87 - 2,73 (м, 5H), 2,41 - 2,22 (м, 2H), 2,14 - 2,00 (м, 1H), 1,92 (д, 2H), 1,01 (д, 6H),	446,3

Пример 73: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(²H₃)метоксифенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина (73)

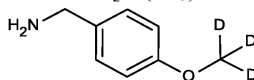


4-(²H₃)метоксибензонитрил



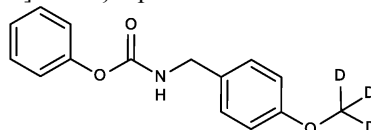
Смесь 4-гидроксибензонитрила (1,20 г, 10,1 ммоль), йод(²H₃)метана (2,19 мг, 15,1 ммоль) и K₂CO₃ (2,78 г, 20,1 ммоль) в DMF (10,0 ммоль) нагревали до 37°C в течение 20 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (200 мл).

Органическую фазу промывали водой (3×40 мл), сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого промежуточного соединения (1,29 г), которое использовали без дальнейшей очистки. [4-(²H₃)метоксифенил]метанамин



LiAlH₄ (713 мг, 18,8 ммоль) добавляли к раствору 4-(²H₃)метоксибензонитрила (1,28 г, 9,40 ммоль) в ТГФ (30 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (0,7 мл), ТГФ (10 мл), NaOH (0,7 мл, 15% водн.) и воду (2,1 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в ацетонитриле и снова концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения (1,1 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Фенил N-{[4-(²H₃)метоксифенил]метил}карбамат



Фенилхлорформиат (1,60 г, 10,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) по каплям добавляли к раствору [4-(²H₃)метоксифенил]метанамина (1,10 г, 7,85 ммоль) и пиридина (0,95 мл) в CH₂Cl₂ (10 мл) при температуре 0°C. Смесь перемешивали при такой температуре в течение 20 мин, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между диэтиловым эфиром (250 мл) и HCl (15,7 мл, 1 М водн.). Органическую фазу промывали водой (50 мл), сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали путем кристаллизации из этил-

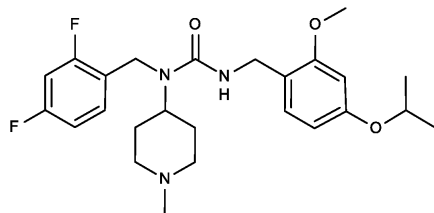
ацетата и н-гептана с получением желаемого промежуточного соединения (1,56 г).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-{[4-(²H₃)метоксифенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина.

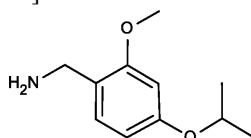
Смесь фенил N-{[4-(²H₃)метоксифенил]метил}карбамата (676 мг, 2,60 ммоль), N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (480 мг, 2,00 ммоль) и K₂CO₃ (414 мг, 3,00 ммоль) в толуоле (6 мл) нагревали до 75°C в течение 12 ч.

Смесь очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 10% метанолом в CH₂Cl₂, содержащем 1% аммиак (28% водн.), с получением указанного в заголовке соединения (760 мг, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,26 -7,10 (м, 4H), 7,01 (дт, 2H), 6,85 (д, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,18 (д, 2H), 3,91 (дт, 1H), 2,71 (д, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,88 (тд, 2H), 1,57 - 1,42 (м, 4H); ЖХ-МС: 407,3 [M+H]⁺.

Пример 74: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2-метокси-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина (74)

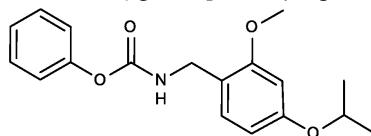


[2-Метокси-4-(пропан-2-илокси)фенил]метанамин



LiAlH₄ (445 мг, 11,7 ммоль) добавляли к раствору 2-метокси-4-(пропан-2-илокси)бензонитрила (1,12 г, 5,86 ммоль) в ТГФ (25 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (0,5 мл), ТГФ (10 мл), NaOH (0,5 мл, 15% водн.) и воду (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого промежуточного соединения (1,00 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Фенил N-{[2-метокси-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамат

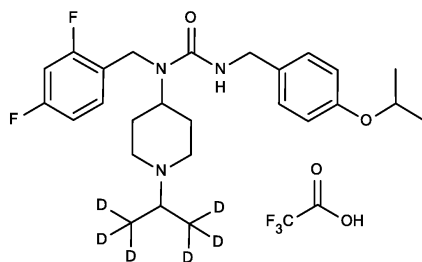


Фенилхлорформиат (1,04 г, 6,66 ммоль) в CH₂Cl₂ (7 мл) по каплям добавляли к раствору [2-метокси-4-(пропан-2-илокси)фенил]метанамина (1,00 г, 5,12 ммоль) и пиридина (0,62 мл) в CH₂Cl₂ (7 мл) при температуре 0°C. Смесь перемешивали при такой температуре в течение 20 мин, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между диэтиловым эфиром (250 мл) и HCl (10,2 мл, 1 М водн.). Органическую фазу промывали водой (50 мл), сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 20% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (1,00 г).

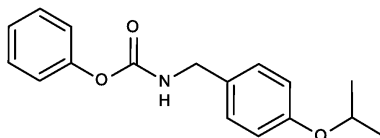
1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-{[2-метокси-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина.

Смесь фенил N-{[2-метокси-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамата (938 мг, 2,98 ммоль), N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (550 мг, 2,29 ммоль) и K₂CO₃ (474 мг, 3,43 ммоль) в толуоле (7 мл) нагревали до 75°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли NaOH (16 мл, 0,4 М водн.) и диэтиловый эфир (200 мл). Органическую фазу промывали водой (250 мл), сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 7% метанолом в CH₂Cl₂, содержащем 1% аммиак (28% водн.), с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,12 (дд, 2H), 6,83 - 6,70 (м, 2H), 6,38 (дд, 1H), 6,32 (д, 1H), 4,92 (т, 1H), 4,50 (г, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,30 (дд, 1H), 4,25 (д, 2H), 3,52 (с, 3H), 2,86 (д, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,12 - 2,01 (м, 2H), 1,69 - 1,59 (м, 4H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 462,3 [M+H]⁺.

Пример 75: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3-²H₆)пропан-2-ил]пиперидин-4-ил}-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (75)

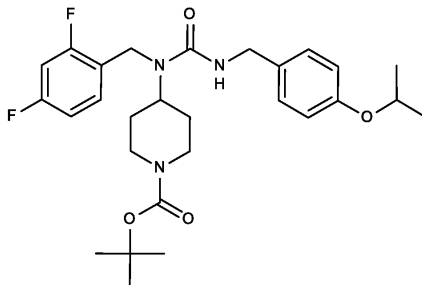


Фенил N-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамат



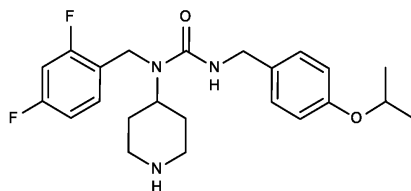
Фенилхлорформиат (1,84 мл, 15,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) по каплям добавляли к раствору [4-(пропан-2-илокси)фенил]метанамина (2,0 г, 11,9 ммоль) и пиридина (1,2 мл, 15,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при температуре 0°C . Смесь перемешивали при такой температуре в течение 1 ч, затем распределяли между дихлорметаном и HCl (0,4 М водн.). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали путем кристаллизации из этилацетата и н-гептана с получением желаемого промежуточного соединения (2,93 г).

трет-Бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]([4-(пропан-2-илокси)фенил]метил)карбамоил)амино}пиперидин-1-карбоксилат



Смесь фенил N-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамата (892 мг, 3,13 ммоль), трет-бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (1,02 г, 3,13 ммоль) и K_2CO_3 (605 мг, 4,38 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали до 75°C в течение 21 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли диэтиловый эфир (200 мл) и NaOH (30 мл, 1 М водн.). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 74%).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина (142)

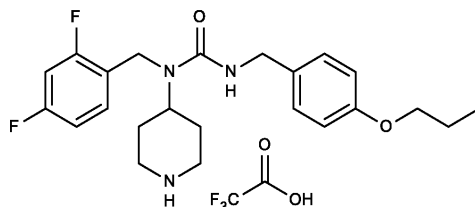


ТФУ (4 мл) добавляли к трет-бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]([4-(пропан-2-илокси)фенил]метил)карбамоил)амино}пиперидин-1-карбоксилату (1,20 г, 2,32 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) при комнатной температуре. Через 20 мин перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли NaHCO_3 (10 мл, насыщ. водн.) и диэтиловый эфир (150 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого промежуточного соединения (0,80 г), которое использовали без дальнейшей очистки, или полученный концентрат очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины.

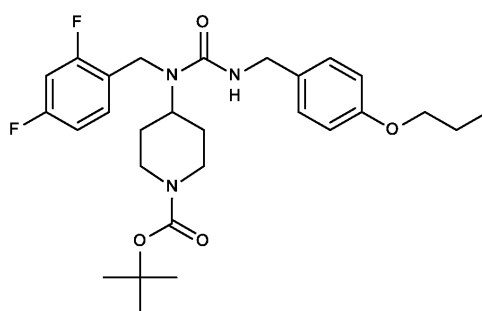
1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3- $^2\text{H}_6$)пропан-2-ил]пиперидин-4-ил}-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота NaBH_3CN (117 мг, 1,87 ммоль) добавляли к ($^2\text{H}_6$)пропан-2-ону (120 мг, 1,87 ммоль) и 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевине (260 мг, 0,623 ммоль) в этаноле (4 мл). Смесь перемешивали при ком-

натной температуре в течение 18 ч, затем добавляли дополнительный ($^2\text{H}_6$)пропан-2-он (90 мг, 1,40 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 4 дней, затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 3%): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,91 (с, 1H), 7,22 (дт, 2H), 7,15 - 7,02 (м, 4H), 6,83 (д, 2H), 4,56 (дт, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,27 (д, 2H), 4,19 (д, 2H), 3,34 (д, 2H), 2,98 (д, 2H), 1,94 - 1,79 (м, 2H), 1,75 (д, 2H), 1,24 (д, 6H); ЖХ-МС: 466,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 76: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота (76)

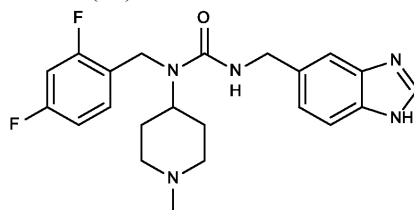


трет-Бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]({[(4-пропоксифенил)метил]карбамоил})амино}пиперидин-1-карбоксилат

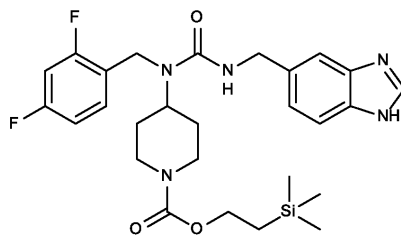


Раствор (4-пропоксифенил)метанамина (52,0 мг, 0,315 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) по каплям добавляли к раствору дифосгена (23,0 мкл, 0,192 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (132 мкл, 0,758 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор трет-бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (133 мг, 0,407 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 1-5% метанолом в CH_2Cl_2 , содержащем 1% аммиак (28% водн.), с получением желаемого промежуточного соединения (150 мг). 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота ТФУ (0,5 мл) добавляли к трет-бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]({[(4-пропоксифенил)метил]карбамоил})амино}пиперидин-1-карбоксилату (80,4 мг, 0,155 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 30 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли толуол (1,5 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 51%): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,50 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,27 - 7,16 (м, 2H), 7,13 (д, 2H), 7,08 - 7,01 (м, 2H), 6,84 (д, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,29 - 4,05 (м, 3H), 3,89 (т, 2H), 3,27 (д, 2H), 2,89 (кв, 2H), 1,84 - 1,62 (м, 6H), 0,96 (т, 3H); ЖХ-МС: 418,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 77: 3-[(1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (77)

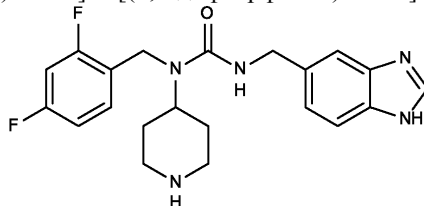


2-(Триметилсилил)этил 4-({[(1H-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]карбамоил}[(2,4-дифторфенил)метил]амино)пиперидин-1-карбоксилат



2-(Триметилсилил)этил 4-[(хлоркарбонил)](2,4-дифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (102 мг, 0,240 ммоль) в DMF (2,0 мл) по каплям добавляли к раствору (1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)метанамина дигидрохлорида (51,6 мг, 0,234 ммоль) и DIPEA (143 мкл, 0,821 ммоль) в DMF (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 4 дней при комнатной температуре, затем добавляли дополнительный 2-(триметилсилил)этил 4-[(хлоркарбонил)](2,4-дифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (34,4 мг, 0,081 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительного часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 1-10% метанолом в CH_2Cl_2 , содержащем 1% аммиак (28% водн.), с получением желаемого промежуточного соединения (111 мг).

3-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевина

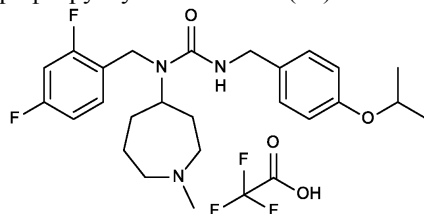


ТВАФ (0,6 мл, 1 М в ТГФ) добавляли к 2-(триметилсилил)этил 4-[(1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]карбамоил][(2,4-дифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилату (111 мг, 0,204 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 3 ч смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи, затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 1-100% метанолом в CH_2Cl_2 , содержащем 1% аммиак (28% водн.), с получением желаемого промежуточного соединения (110 мг).

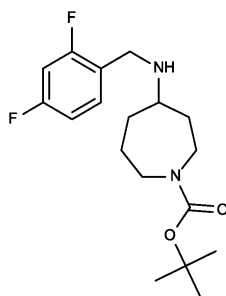
3-[(1Н-1,3-Бензодиазол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

Формальдегид (30,5 мкл, 37% водн., 0,303 ммоль) по каплям добавляли к раствору 3-[(1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины (110 мг, 0,275 ммоль) в этаноле (2,0 мл) при комнатной температуре. Порциями добавляли NaBH_3CN (26,0 мг, 0,414 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и распределяли между CH_2Cl_2 (3,0 мл) и NaOH (3,0 мл, 1 М водн.). Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×3 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 5-10% метанолом в CH_2Cl_2 , содержащем 1% аммиак (28% водн.), с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ, элюируя 5-30% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 21%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,60 (шир.с, 1Н), 9,33 (с, 1Н), 7,75 (д, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,41 (д, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 7,26 - 7,15 (м, 2Н), 7,04 (т, Гц, 1Н), 4,43 (с, 4Н), 4,31 - 4,18 (м, 1Н), 3,40 (д, 2Н), 2,98 (т, 2Н), 2,72 (с, 3Н), 1,91 - 1,67 (м, 4Н); ЖХ-МС: 414,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

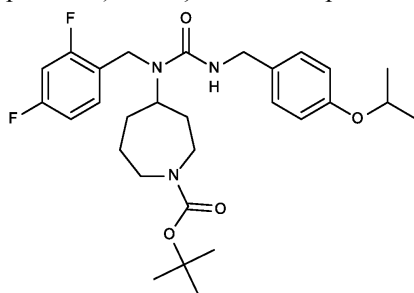
Пример 78 (сравнительный): 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилазепан-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (78)



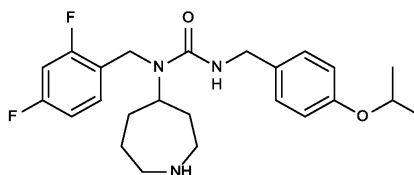
трет-Бутил 4-[(2,4-дифторфенил)метил]амино}азепан-1-карбоксилат



(2,4-Дифторфенил)метанамин (112 мг, 0,779 ммоль) добавляли к трет-бутил 4-оксоазепан-1-карбоксилату (153 мг, 0,719 ммоль) в CH_2Cl_2 (2,0 мл) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (248 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем добавляли NaOH (2 мл, 1 М, водн.) и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (2×1,0 мл). Органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 1-10% метанолом в CH_2Cl_2 , содержащем 1% аммиак (28% водн.), с получением желаемого рацемического промежуточного соединения (219 мг). трет-Бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]({[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамоил)амино}азепан-1-карбоксилат



Раствор [4-(пропан-2-илокси)фенил]метанамина (100 мг, 0,294 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) по каплям добавляли к раствору дифосгена (17,6 мкл, 0,147 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (102 мкл, 0,588 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 17 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор трет-бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]амино}азепан-1-карбоксилата (58,0 мг, 0,351 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 1-10% метанолом в CH_2Cl_2 , содержащем 1% аммиак (28% водн.), с получением желаемого промежуточного соединения (83,0 мг). 1-(азепан-4-ил)-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина



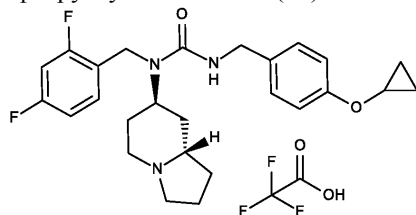
ТФУ (0,3 мл) добавляли к трет-бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]({[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамоил)амино}азепан-1-карбоксилату (82,0 мг, 0,154 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,0 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли толуол (1,0 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 1-10% метанолом в CH_2Cl_2 , содержащем 1% аммиак (28% водн.), с получением желаемого промежуточного соединения (13,7 мг, 21%).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-(1-метилазепан-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота.

Формальдегид (9,6 мкл, 37% водн., 0,096 ммоль) по каплям добавляли к раствору 1-(азепан-4-ил)-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины (13,7 мг, 0,032 ммоль) в этаноле (2,0 мл) при комнатной температуре. Добавляли NaBH_3CN (6,7 мг, 0,107 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 68%): ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,24 (кв, 1H), 7,15 (д, 2H), 6,95 (дт, 2H), 6,83 (д, 2H), 4,63 - 4,47 (м, 3H), 4,28 (с, 2H), 4,26 - 4,04 (м, 1H), 3,56 - 3,42 (м, 2H), 3,29 - 3,02 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,33 - 1,62 (м, 7H), 1,31 (д, 6H);

ЖХ-МС: 446,3 $[M+H]^+$.

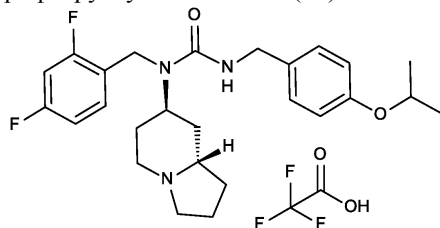
Пример 79: 1-[(7R,8aS)-октагидроиндолизин-7-ил]-3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота (79)



Раствор (4-циклопропоксифенил)метанамина (0,040 мл, 0,257 ммоль) в дихлорметане (1 мл) по каплям добавляли к раствору дифосгена (0,015 мл, 0,129 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (0,134 мл, 0,772 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор (7R,8aS)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]октагидроиндолизин-7-амина (75,4 мг, 0,283 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

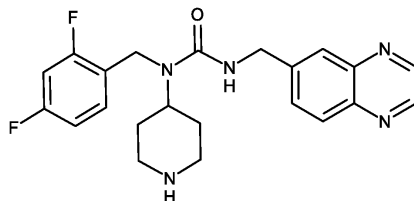
Смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, 54%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,20 (шир.с, 1H), 7,17-7,08 (м, 1H), 7,06-7,00 (м, 2H), 6,98 - 6,91 (м, 2H), 6,87-6,78 (м, 2H), 4,96 - 4,84 (м, 1H), 4,69 (шир.с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,93 (шир.с, 1H), 3,74-3,66 (м, 1H), 3,61 - 3,49 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 3,04-2,90 (м, 1H), 2,34 - 2,08 (м, 6H), 1,98 (д, 1H), 1,86 (д, 1H), 0,82-0,70 (м, 4H). ЖХ-МС: 456,3 $[M+H]^+$

Пример 80: 1-[(7R,8aS)-октагидроиндолизин-7-ил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (80)



[Раствор [4-(пропан-2-илокси)фенил]метанамина (0,023 мл, 0,148 ммоль) в дихлорметане (1 мл) по каплям добавляли к раствору дифосгена (0,009 мл, 0,074 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (0,077 мл, 0,445 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор (7R,8aS)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]октагидроиндолизин-7-амина (43,4 мг, 0,163 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 48%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,20 (с, 1H), 7,13 (кв, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,87 - 6,76 (м, 4H), 4,97 - 4,83 (м, 1H), 4,72-4,61 (м, 1H), 4,51 (сеп, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,96 (шир.с, 1H), 3,62-3,49 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 3,04-2,90 (м, 1H), 2,36 - 2,10 (м, 6H), 1,98 (д, 1H), 1,86 (д, 1H), 1,32 (д, 6H). ЖХ-МС: 458,3 $[M+H]^+$

Пример 81: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(хиноксалин-6-ил)метил]мочевина (81)

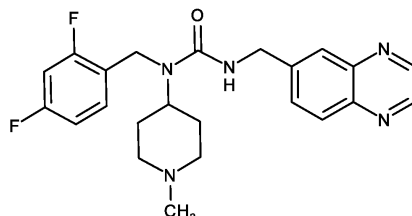


К раствору (хиноксалин-6-ил)метанамина (24 мг, 0,150 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,600 ммоль) с последующим добавлением 2-(триметилсилил)этил 4-[(хлоркарбонил)[(2,4-дифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (78 мг, 0,180 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали в вакууме. Добавляли рассол (5,0 мл) и соединение экстрагировали CH_2Cl_2 (4×7 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли путем роторного испарения. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя этилацетатом в петролейном эфире, с получением 2-(триметилсилил)этил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]}{[(хиноксалин-6-ил)ме-

тил]карбамоил}амино}пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 95%).

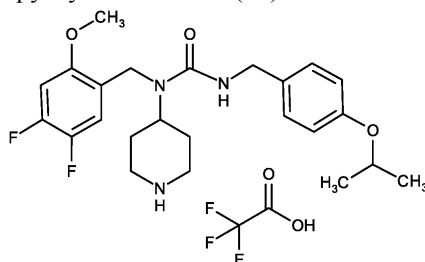
ТВАФ (2 мл, 1 М в ТГФ) добавляли к 2-(триметилсилил)этил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]({[(хиноксалин-6-ил)метил] карбамоил}амино}пиперидин-1-карбоксилату (80 мг, 0,144 ммоль) в ТГФ (1 мл) при комнатной температуре. Через 3 ч смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде (содержащей 6 ч/млн аммиака), с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 65%). ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,83 (д, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,35 - 7,27 (м, 1H), 6,93 - 6,72 (м, 2H), 4,86 (д, 1H), 4,66 (д, 2H), 4,43 (д, 3H), 3,16 (д, 2H), 2,73 (т, 2H), 2,13 (с, 1H), 1,78 (д, 2H), 1,68 - 1,52 (м, 2H). ЖХ-МС: 412,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 82: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(хиноксалин-6-ил)метил] мочевины (82)

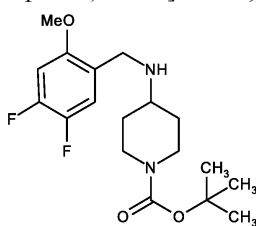


Формальдегид (0,010 мг, 37% водн., 0,122 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(хиноксалин-6-ил)метил]мочевины (23 мг, 0,056 ммоль) в этаноле (3 мл). Далее порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (35,5 мг, 0,168 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали в вакууме. Добавляли CH_2Cl_2 (7 мл) и органическую фазу промывали NaHCO_3 (насыщ. водн.). Сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом в воде (содержащей 6 ч/млн аммиака), с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 60%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,83 (д, 2H), 8,05 (д, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 6,95 - 6,68 (м, 2H), 4,93-4,83 (м, 1H), 4,65 (д, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,40-4,27 (м, 1H), 2,97 (д, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,24-2,10 (м, 2H), 1,92-1,70 (м, 4H). ЖХ-МС: 426,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 83: 3-[(4,5-дифтор-2-метоксифенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)-1-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины; трифторуксусная кислота (83)

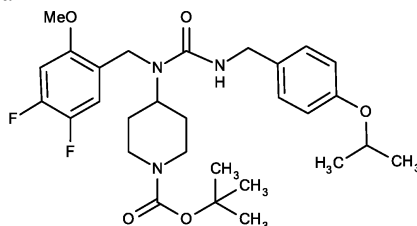


трет-Бутил 4-{[(4,5-дифтор-2-метоксифенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилат



(4,5-Дифтор-2-метоксифенил)метанамин (191 мг) и трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (200 мг) растворяли в этаноле. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (319 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток разводили Na_2CO_3 (насыщ. водн.) и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения (379 мг).

трет-Бутил 4-{[(4,5-дифтор-2-метоксифенил)метил]({[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} карбамоил)амино}пиперидин-1-карбоксилат

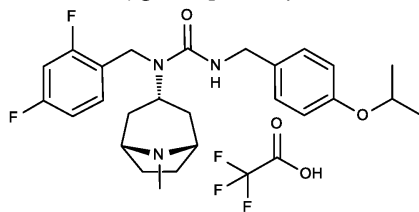


трет-Бутил 4-[[4,5-дифтор-2-метоксифенил]метил]амино}пиперидин-1-карбоксилат (82 мг) перемешивали в дихлорметане (1 мл) при комнатной температуре. По каплям добавляли 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол (44 мг), растворенный в дихлорметане (0,5 мл). Перемешивать реакционную смесь в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а желаемую мочевины очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 50-70% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (77 мг).

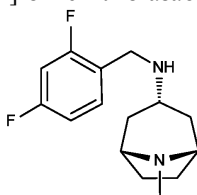
3-[(4,5-Дифтор-2-метоксифенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)-1-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота.

трет-Бутил 4-[[4,5-дифтор-2-метоксифенил]метил]([4-(пропан-2-илокси)фенил]метил)карбамоил}амино}пиперидин-1-карбоксилат (77 мг) растворяли в дихлорметане (1,4 мл). Раствор охлаждали до 0°C, добавляли трифторуксусную кислоту и реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. Смесь концентрировали и сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-55% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 62%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,57 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 7,05 (д, 2H), 7,00 - 6,91 (м, 1H), 6,80 (д, 2H), 6,65 (дд, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,67 (д.кв., 1H), 4,51 (гепт, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,42 (д, 2H), 3,03 - 2,79 (м, 2H), 2,03 - 1,85 (м, 4H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 448,3 [M+H] $^+$.

Пример 84 (сравнительный): 3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1R,3R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота (84)



(1R,3R,5S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амин

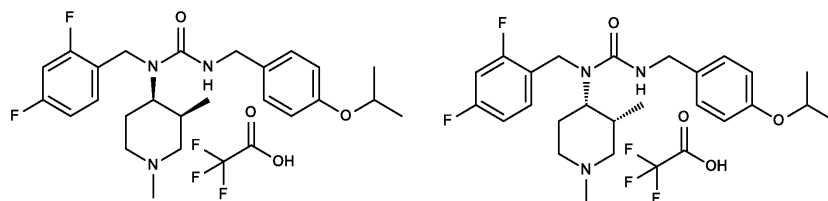


(2,4-Дифторфенил)метанамина (112 мг, 779 мкмоль) добавляли к 8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ону (99,6 мг, 716 мкмоль) в дихлорметане (2 мл). Через 10 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (224 мг, 1,06 мкмоль). Еще через 21 ч перемешивания добавляли гидроксид натрия (2 мл, 1 М водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×1 мл), органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 5-10% метанолом в дихлорметане, содержащем 1% аммиак (28% водный раствор), с получением желаемого промежуточного соединения (174 мг).

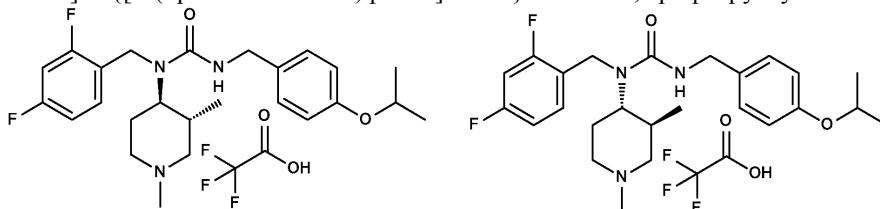
3-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-[(1R,3R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота.

Раствор [4-(пропан-2-илокси)фенил]метанамина (75,0 мг, 0,454 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) по каплям добавляли к раствору дифосгена (16,9 мкл, 0,141 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (98,1 мкл, 0,563 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор (1R,3R,5S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-амина (56,0 мг, 0,210 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, 78%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,75 (с, 1H), 7,33 - 7,24 (м, 1H), 7,15 (д, 2H), 6,90 - 6,72 (м, 4H), 4,52 (гепт, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,06 (п, 1H), 3,74 (д, 2H), 2,69 - 2,54 (м, 5H), 2,36 - 2,12 (м, 6H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 458,3 [M+H] $^+$.

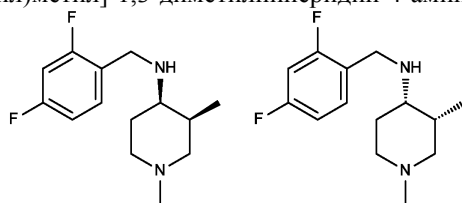
Пример 85: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(3R,4S)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота и 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(3S,4R)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота (85)



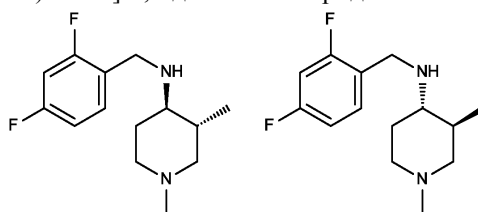
1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-[(3R,4S)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота и 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(3S,4R)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота



(3R,4S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин и
(3S,4R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин



(3R,4R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин и
(3S,4S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин



1,3-Диметилпиперидин-4-он (91,0 мг, 715 мкмоль) добавляли к (2,4-дифторфенил)метанамину (105 мг, 734 мкмоль) в дихлорметане (1 мл). Через 5 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (234 мг, 1,10 ммоль). Еще через 3 ч перемешивания добавляли гидроксид натрия (1 мл, 1 М водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном (1 мл), органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 1-10% метанолом в дихлорметане, содержащем 1% аммиак (28% водный раствор), с получением цис-промежуточных соединений: (3R,4S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин и (3S,4R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин (105 мг), а также транс-промежуточных соединений: (3R,4R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин и (3S,4S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин (14 мг).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-[(3R,4S)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота и 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(3S,4R)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота.

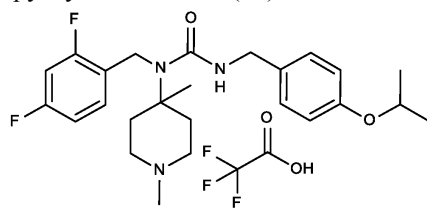
Раствор [4-(пропан-2-илокси)фенил]метанамина (24,9 мг, 0,151 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) по каплям добавляли к раствору дифосгена (9,1 мкл, 0,076 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (52,0 мкл, 0,298 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор цис-промежуточных соединений: (3R,4S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин и (3S,4R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин (43,4 мг, 0,171 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанных в заголовке цис-соединений (62 мг, 74%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,59 (шир.с, 1H), 7,13 - 7,01 (м, 1H), 6,98 (д, 2H), 6,89 - 6,71 (м, 4H), 4,71 - 4,11 (м, 7H), 3,71 (д, 1H), 3,38 (д, 1H), 3,13 - 3,01 (м, 1H), 2,85 - 2,66 (м, 5H), 2,40 (квд, 1H), 1,63 (д, 1H), 1,36 - 1,19 (м, 9H); ЖХ-МС: 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-[(3R,4R)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-[[4-(пропан-2-илокси)фе-

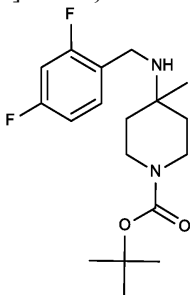
нил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота и 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(3S,4S)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-{{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота.

Раствор [4-(пропан-2-илокси)фенил]метанамина (8,7 мг, 0,053 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) по каплям добавляли к раствору дифосгена (3,1 мкл, 0,026 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (18,0 мкл, 0,103 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор транс-промежуточных соединений: (3R,4R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин и (3S,4S)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1,3-диметилпиперидин-4-амин (14,1 мг, 0,055 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанных в заголовке транс-соединений (14 мг, 48%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,96 (шир.с, 1H), 7,13 (кв, 1H), 7,05 - 6,91 (м, 2H), 6,85 - 6,72 (м, 4H), 4,84 - 4,43 (м, 3H), 4,42 - 4,17 (м, 4H), 3,53 (дд, 2H), 2,89 - 2,70 (м, 4H), 2,54 (т, 1H), 2,49 - 2,32 (м, 1H), 2,16 - 1,95 (м, 1H), 1,86 (д, 1H), 1,31 (д, 6H), 0,93 (д, 3H); ЖХ-МС: 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

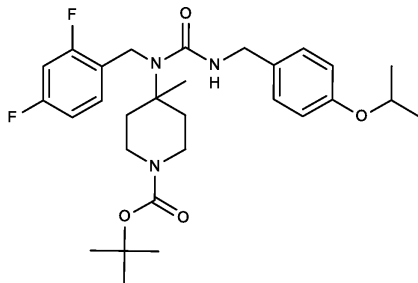
Пример 86: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)-3-{{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (86)



трет-Бутил 4-{{[(2,4-дифторфенил)метил]амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилат



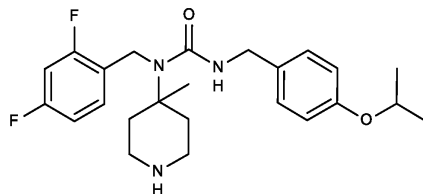
2,4-Дифторбензальдегид (199 мг, 1,40 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли к трет-бутил 4-амино-4-метилпиперидин-1-карбоксилату (330 мг, 1,54 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Через 10 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (445 мг, 2,10 ммоль). Еще через 18 ч перемешивания добавляли гидроксид натрия (2 мл, 1 М водный раствор), смесь экстрагировали дихлорметаном (2×1 мл), объединенные органические фазы отделяли, сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 0-10% метанолом в дихлорметане, содержащем 1% аммиак (28% водный раствор), с получением желаемого промежуточного соединения (366 мг). Трет-бутил 4-{{[(2,4-дифторфенил)метил]({[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамоил)амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилат



Раствор [4-(пропан-2-илокси)фенил]метанамина (45 мг, 0,272 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору дифосгена (16,3 мкл, 136 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) при комнатной температуре, получая суспензию. После завершения добавления по каплям добавляли диизопропилэтиламин (95 мкл, 0,545 ммоль), получая прозрачный раствор и выделение газа. Через 5 мин перемешивания при комнатной температуре быстро добавляли раствор трет-бутил 4-{{[(2,4-дифторфенил)метил]амино}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,294 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Еще через 90 мин перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали до получения масла. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния,

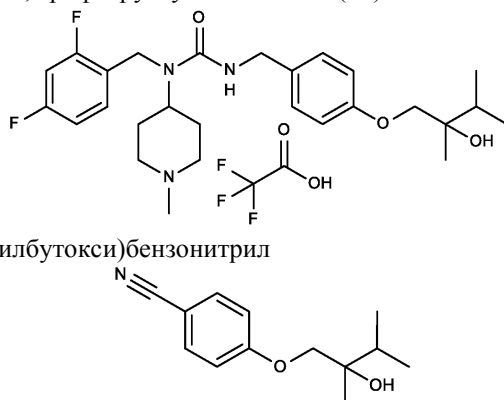
элюируя 6-25% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (146 мг).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-(4-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина



Трифторуксусную кислоту (100 мкл) добавляли к трет-бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]({[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамоил)амино}4-метилпиперидин-1-карбоксилату (62 мг, 117 мкмоль) в дихлорметане (0,9 мл). Через 2 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли гидроксид натрия (2 мл, 1 М водный раствор) и воду (2 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 мл), органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 5-10% метанолом в дихлорметане, содержащем 1% NH_3 (28% водный раствор), с получением желаемого промежуточного соединения (45 мг). 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота Формальдегид (13 мкл, 37%, 129 мкмоль) добавляли к 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(4-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевине (45 мг, 104 мкмоль) в этаноле (1 мл). Через 70 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли триацетоксигорид натрия (67 мг, 316 мкмоль). Через 2 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали до получения масла. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (28,1 мг, 48%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,49 (шир.с, 1H), 7,36 - 7,17 (м, 1H), 7,09 - 6,96 (м, 2H), 6,95 - 6,70 (м, 4H), 4,62 - 4,55 (м, 1H), 4,50 (п, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,26 - 4,19 (м, 2H), 3,49 (д, 2H), 2,90 - 2,71 (м, 5H), 2,58 (д, 2H), 2,26 (т, 2H), 1,62 (с, 3H), 1,33 - 1,28 (м, 6H); ЖХ-МС: 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

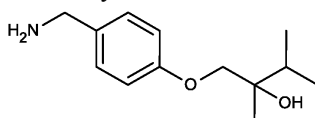
Пример 87: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-гидрокси-2,3-диметилбутоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (87)



4-(2-Гидрокси-2,3-диметилбутоксифенил)бензонитрил

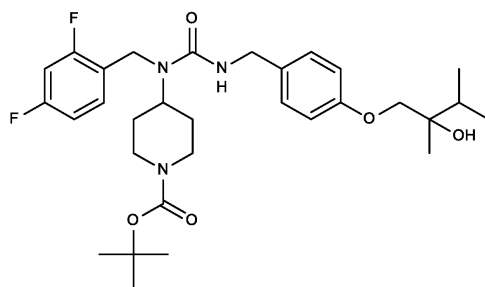
Изопропилмагний бромид (1,48 мл, 1,3 М в тетрагидрофуране) по каплям добавляли к 4-(2-оксопропокси)бензонитрилу (260 мг, 1,48 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) при комнатной температуре. Через 1 день перемешивания при комнатной температуре добавляли хлорид аммония (10 мл, насыщ. водн.). Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл), органическую фазу промывали рассолом, сушили с использованием сульфата магния, фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (63 мг).

1-[4-(Аминометил)фенокси]-2,3-диметилбутан-2-ол



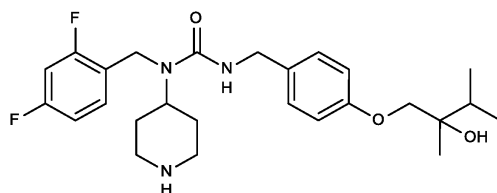
Боран (862 мкл, 1М в тетрагидрофуране) добавляли к 4-(2-гидрокси-2,3-диметилбутоксифенил)бензонитрилу (63 мг, 287 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Через 2 дня перемешивания при комнатной температуре добавляли метанол (6 мл), смесь нагревали до 75°C и концентрировали. Через 15 ч смесь концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения (69 мг).

трет-Бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]({[4-(2-гидрокси-2,3-диметилбутоксифенил)метил]карбамоил)амино}пиперидин-1-карбоксилат



1-[4-(Аминометил)фенокси]-2,3-диметилбутан-2-ол (68,9 мг, 309 мкмоль) и диизопропилэтиламин (131 мкл, 936 мкмоль) добавляли к трет-бутил 4-[(хлоркарбонил)[(2,4-дифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилату (120 мг, 309 мкмоль) в дихлорметане (2 мл). Через 18 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли гидроксид натрия (1 мл, 1 М водный раствор), органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (223 мг).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-гидрокси-2,3-диметилбутоксифенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевина}

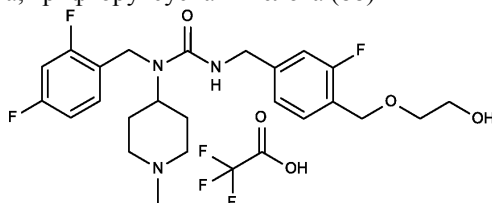


Трифторуксусную кислоту (100 мкл) добавляли к трет-бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]{[4-(2-гидрокси-2,3-диметилбутоксифенил)метил]карбамоил}амино}пиперидин-1-карбоксилату (223 мг, 387 мкмоль) в дихлорметане (0,9 мл). Через 17 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли дополнительную трифторуксусную кислоту (100 мкл). Через 5 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли дополнительную трифторуксусную кислоту (100 мкл). Через 22 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли гидроксид натрия (1 мл, 1 М водный раствор), органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя бутанолом, водой, этилацетатом и уксусной кислотой в соотношении 1:1:1:1, с получением желаемого промежуточного соединения (49,6 мг).

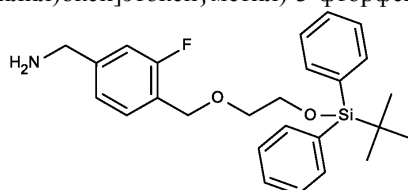
1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-гидрокси-2,3-диметилбутоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина}; трифторуксусная кислота.

Формальдегид (12, 6 мкл, 37%, 125 мкмоль) добавляли к 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-гидрокси-2,3-диметилбутоксифенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевине (49,6 мг, 104 мкмоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Через 50 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (45 мг, 212 мкмоль). Через 19 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали до получения масла. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 29%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,78 (шир.с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,84 - 6,78 (м, 4H), 4,78 - 4,64 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 3,87 (д, 1H), 3,77 (д, 1H), 3,57 (д, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,21 (кв, 2H), 2,03 - 1,94 (м, 1H), 1,89 (д, 2H), 1,18 (с, 3H), 1,00 (д, 3H), 0,92 (д, 3H); ЖХ-МС: 490,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 88: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[3-фтор-4-{(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (88)



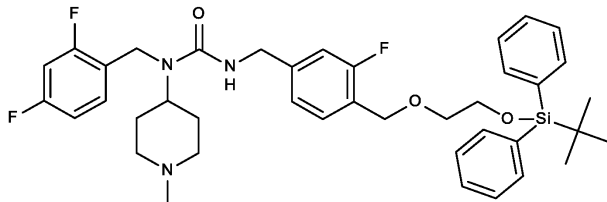
[4-{2-[(трет-Бутилдифенилсил)окси]этокси}метил]-3-фторфенил]метанамин



трет-Бутил(хлор)дифенилсилан (97,7 мкл, 0,376 ммоль) и 4-диметиламинопирдин (3,06 мг, 0,025

ммоль) добавляли к раствору 2-{[4-(аминометил)-2-фторфенил]метокси}этан-1-ола (49,9 мг, 0,250 ммоль) и триэтиламина (105 мкл, 0,751 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Через 2 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли NaOH (1 мл, 1 М водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×2 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла (110 мг).

3-{[4-(2-{[(трет-Бутилдифенилсилил)окси]этокси}метил)-3-фторфенил]метил}-1-{(2,4-дифторфенил)метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина

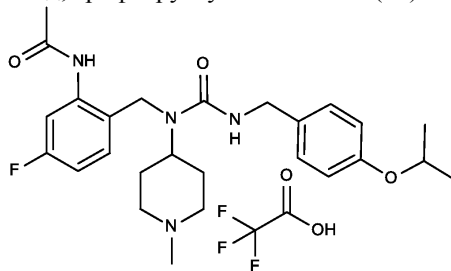


Раствор [4-(2-{[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этокси}метил)-3-фторфенил]метанамина (110 мг, 0,251 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) по каплям добавляли к раствору дифосгена (15,5 мкл, 0,128 ммоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли DIPEA (131 мкл, 0,753 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. После этого добавляли раствор N-{(2,4-дифторфенил)метил}-1-метилпиперидин-4-амина (103 мг, 0,427 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и использовали без дальнейшей очистки.

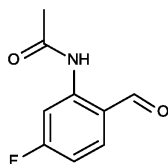
1-{(2,4-Дифторфенил)метил}-3-({3-фтор-4-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

Фторид тетрабутиламмония (0,5 мл, 1 М в тетрагидрофуране) добавляли к раствору 3-{[4-(2-{[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этокси}метил)-3-фторфенил]метил}-1-{(2,4-дифторфенил)метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины (117 мг, 0,166 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл). Через 1,5 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (26,5 мг, 18% за 3 этапа): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13,01 (шир.с, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,15 (кв, 1H), 6,90 (д, 1H), 6,87 - 6,78 (м, 3H), 4,88 (т, 1H), 4,72 - 4,61 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,33 (д, 2H), 3,78 - 3,71 (м, 2H), 3,63 - 3,50 (м, 4H), 2,90 - 2,73 (м, 5H), 2,23 (кв, 2H), 1,89 (д, 2H); ЖХ-МС: 466,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 89: N-(5-фтор-2-{[1-(1-метилпиперидин-4-ил)]([4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамоил)амино]метил}фенил)ацетамид; трифторуксусная кислота (89)

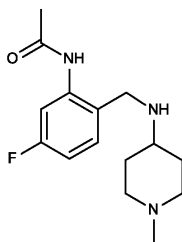


N-(5-фтор-2-формилфенил)ацетамид



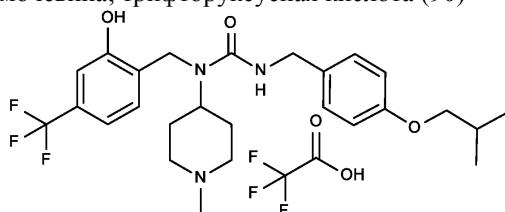
Уксусный ангидрид (143 мкл, 1,29 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-фторбензальдегида (119 мг, 0,858 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл). Через 5 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли уксусный ангидрид (143 мкл, 1,29 ммоль). Через 16 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 3-25% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла (115 мг).

N-(5-Фтор-2-{[1-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]метил}фенил)ацетамид

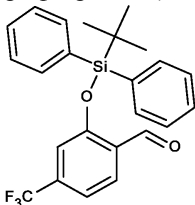


1-Метилпиперидин-4-амин (42,0 мкл, 0,335 ммоль) добавляли к раствору N-(5-фтор-2-формил-фенил)ацетамида (66,6 мг, 0,368 ммоль) в дихлорметане (1 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (118 мг, 0,555 ммоль) в одной порции. Через 3 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли дихлорметан (1 мл) и смесь нагревали до 40°C. Через 3 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 дней, затем добавляли NaOH (2 мл, 1 М водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном (1 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла (126 мг). N-(5-фтор-2-{[1-(1-метилпиперидин-4-ил)](4-(пропан-2-илокси)фенил)метил}карбамоил)амино}метил}фенил)ацетамид; трифторуксусная кислота 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол (150 мг, 0,668 ммоль). Добавляли к раствору N-(5-фтор-2-{[1-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]метил}фенил)ацетамида (126 мг, 0,450 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Через 17 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 30-60% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (12,1 мг, 5%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,45 (шир.с, 1H), 9,22 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,12 (д, 2H), 7,06 (дд, 1H), 6,85 - 6,74 (м, 3H), 5,28 (с, 1H), 4,73 - 4,40 (м, 4H), 4,30 (д, 2H), 3,43 (д, 2H), 2,79 (д, 5H), 2,46 (кв, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,78 (д, 2H), 1,31 (д, 6H); ЖХ-МС: 471,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 90: 1-{[2-гидрокси-4-(трифторметил)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (90)

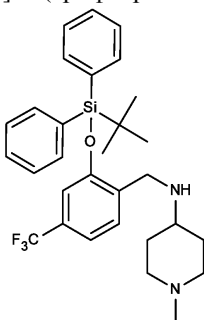


2-[(трет-Бутилдифенилсилил)окси]-4-(трифторметил)бензальдегид



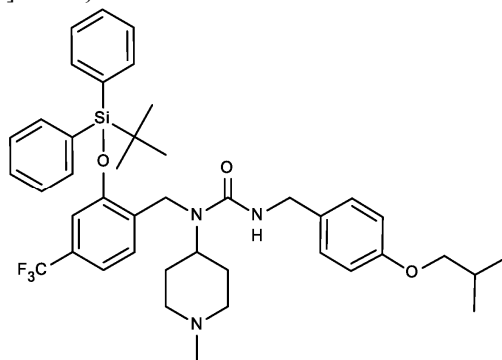
трет-Бутил(хлор)дифенилсилан (210 мкл, 0,808 ммоль) добавляли к раствору 2-гидрокси-4-(трифторметил)бензальдегида (102 мг, 0,536 ммоль), 4-диметиламинопиридина (12,6 мг, 0,103 ммоль) и триэтиламина (220 мкл, 1,58 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Через 17 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли HCl (2 мл, 1 М водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×2 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 3-25% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла (248 мг).

N-(2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-4-(трифторметил)фенил)метил)-1-метилпиперидин-4-амин



1-Метилпиперидин-4-амин (72,6 мкл, 0,579 ммоль) добавляли к раствору 2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-4-(трифторметил)бензальдегида (248 мг, 0,579 ммоль) в дихлорметане (3 мл), добавляли триацетоксиборгидрид натрия (193 мг, 0,911 ммоль) в одной порции. Через 18 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли NaOH (2 мл, 1 М водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×2 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла (219 мг).

1-({2-[(трет-Бутилдифенилсилил)окси]-4-(трифторметил)фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина

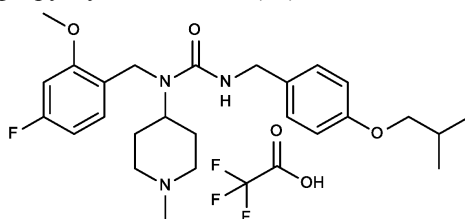


Раствор 1-(изоцианометил)-4-(2-метилпропокси)бензола (48 мг, 0,187 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли к раствору N-({2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-4-(трифторметил)фенил}метил)-1-метилпиперидин-4-амин (54 мг, 0,103 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл). Через 3 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли NaOH (2 мл, 1 М водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×2 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения (114 мг).

1-{[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота.

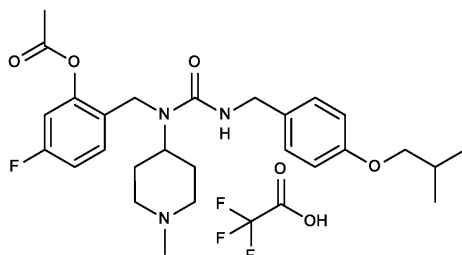
Фторид тетрабутиламмония (0,5 мл, 1М в тетрагидрофуране) добавляли к раствору 1-({2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]-4-(трифторметил)фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевины (114 мг, 0,156 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл). Через 2 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 30-70% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с последующей очисткой колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с последующей очисткой ВЭЖХ, элюируя 30-60% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (4,4 мг, 5%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,10 (с, 1H), 7,17 - 7,08 (м, 4H), 7,01 (д, 1H), 6,79 (д, 2H), 5,43 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,35 - 4,20 (м, 3H), 3,67 (д, 2H), 3,50 (д, 2H), 2,91 - 2,80 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,44 (кв, 2H), 2,11 - 1,96 (м, 1H), 1,84 (д, 2H), 1,00 (д, 6H); ЖХ-МС: 494,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 91: 1-[(4-фтор-2-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (90)



Триметилсилилдиазометан (49,8 мкл, 0,099 ммоль) добавляли к 1-[(4-фтор-2-гидроксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевине (36,8 мг, 0,083 ммоль) в смеси метанола (0,5 мл) и этилацетата (1,5 мл) при температуре 0°C. Через 4 ч перемешивания при достижении комнатной температуры добавляли HCl (2 мл, 1 М водный раствор) с последующим добавлением NaOH (5 мл, 1 М водный раствор). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×3 мл), а объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя 30-60% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (8,7 мг, 18%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,67 (шир.с, 1H), 7,02 (д, 3H), 6,79 (д, 2H), 6,61 - 6,52 (м, 2H), 4,86 (с, 1H), 4,81 - 4,69 (м, 1H), 4,27 (д, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,68 (д, 2H), 3,57 (д, 2H), 2,94 - 2,80 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,15 (кв, 2H), 2,09 - 1,97 (м, 1H), 1,89 (д, 2H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 458,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

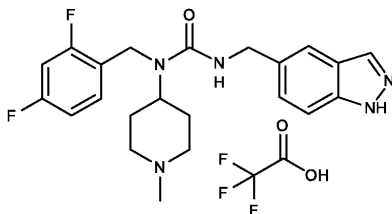
Пример 92: 5-фтор-2-{[1-(1-метилпиперидин-4-ил)]-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}карбамоил}амино]метил}фенилацетат; трифторуксусная кислота (92)



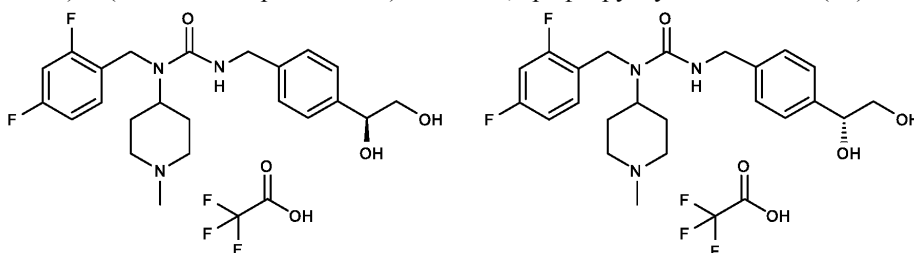
5-Фтор-2-{{1-(1-метилпиперидин-4-ил)}([4-(2-метилпропокси)фенил]метил}карбамоил)амино}метил}фенилацетат; трифторуксусная кислота.

Уксусный ангидрид (15 мг, 147 мкмоль) добавляли к 1-[(4-фтор-2-гидроксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{{4-(2-метилпропокси)фенил}метил}мочевине (42,4 мг, 95,6 мкмоль) в дихлорметане (1 мл). Через 20 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли NaOH (2 мл, 1 М водный раствор) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×2 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя 30-60% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 15%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,55 (шир.с, 1H), 7,14 (дд, 1H), 6,98 (д, 2H), 6,86 (ддд, 2H), 6,76 (д, 2H), 5,04 (т, 1H), 4,83 - 4,70 (м, 1H), 4,24 (д, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,67 (д, 2H), 3,56 (д, 2H), 2,91 - 2,80 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,30 - 2,15 (м, 2H), 2,13 - 1,98 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 486,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

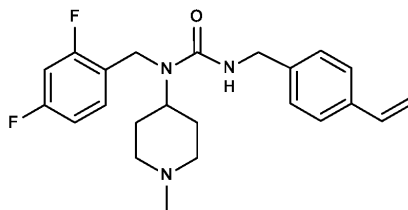
Пример 93: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1H-индазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (93)



К трет-бутил 4-[(хлоркарбонил)](2,4-дифторфенил)метил]аминопиперидин-1-карбоксилату (50 мг, 129 мкмоль) и диизопропилэтиламину (33,6 мкл, 193 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли (1H-индазол-5-ил)метанамина. Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 2 ч, а затем сырой продукт собирали фильтрацией. К сырому материалу добавляли ТФУ (500 мкл) в 1 мл ТГФ и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали, а затем суспендировали в метаноле, фильтровали и концентрировали. Данный материал, формальдегид (11,5 мкл, 155 мкмоль) и триацетоксиборгидрид натрия (54,7 мг, 258 мкмоль) перемешивали в тетрагидрофуране (1,0 мл) в течение 2 ч, добавляли дополнительный формальдегид (17,3 мкл, 233 мкмоль) и триацетоксиборгидрид натрия (109 мг, 516 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли аммиак (27% водный раствор, 1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 10-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту). Выход: 9% из карбамоилхлорида. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,97 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,22 (кв, 1H), 6,99 - 6,90 (м, 1H), 6,87 (т, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,40 - 4,26 (м, 1H), 3,50 (д, 2H), 3,15 - 3,00 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,09 - 1,85 (м, 4H); ЖХ-МС: 414,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пример 94: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({4-[(1R)-1,2-дигидроксиэтил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота и 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({4-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (94)



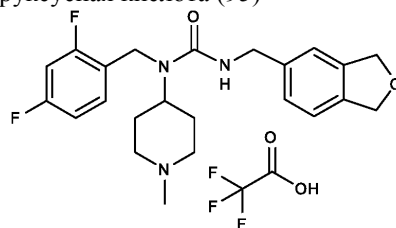
1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-[(4-этилфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина



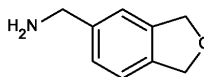
Соединения получали по аналогии с ОП А, используя (4-этенилфенил)метанамина и N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (1:1,2). 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({4-[(1R)-1,2-дигидроксиэтил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота и 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({4-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-[(4-этенилфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину (39,9 мг, 100 мкмоль) в ацетоне (4 мл) добавляли к калия осмату(VI) дигидрату (1,8 мг, 5 мкмоль) и N-метилморфолин N-оксиду (50% водный раствор, 51,8 мкл, 250 мкл) в воде (2 мл). Через 21 ч перемешивания при температуре окружающей среды реакцию гасили тиосульфатом натрия (водный раствор) и фильтровали через слой целита. Ацетон удаляли при пониженном давлении и полученную смесь разбавляли гидроксидом натрия (водный раствор, 1 М, 1 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×1 мл), сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 10-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту). Соединения выделяли в виде рацемической смеси. Выход: 43,1 мг, 79%. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,30 (д, 2H), 7,27 - 7,18 (м, 3H), 7,01 - 6,87 (м, 2H), 4,66 (дд, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,39 - 4,24 (м, 3H), 3,63 - 3,54 (м, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,14 - 3,02 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,09 - 1,83 (м, 4H); ЖХ-МС: 434,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 95: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (95)

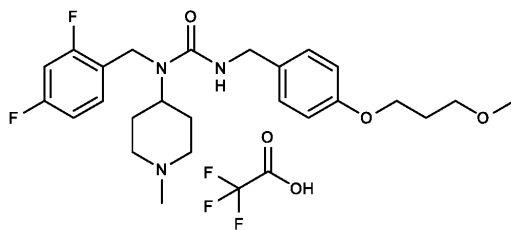


(1,3-Дигидро-2-бензофуран-5-ил)метанамина



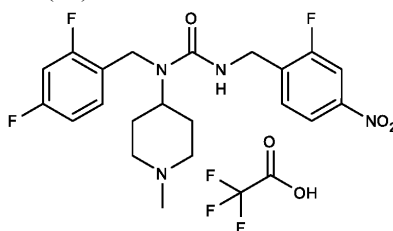
Оксалилхлорид (56,7 мкл, 660 мкмоль) и диметилформамид (2,3 мкл, 30 мкмоль) добавляли к 1,3-дигидро-2-бензофуран-5-карбоновой кислоте (98,5 мг, 600 мкмоль) в дихлорметане (2 мл). Через 40 мин перемешивания при температуре окружающей среды добавляли аммиак (27% водный раствор, 1,02 мл, 54 ммоль) и полученную двухфазную систему интенсивно перемешивали в течение 30 мин, после чего фильтровали через слой целита. Фазы отделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 мл). Объединенную органическую фазу сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Добавляли боран (1М в тетрагидрофуране, 2,4 мл, 2,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 14 ч при температуре окружающей среды, а затем нагревали до 50°C. Через 7 ч снова добавляли боран (1М в тетрагидрофуране, 1,2 мл, 1,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 17 ч, после чего реакцию гасили метанолом и концентрировали. Добавляли гидроксид натрия (водный раствор, 1 М, 10 мл). Продукт экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл), сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал растворяли в дихлорметане (10 мл) и экстрагировали хлористоводородной кислотой (1 М, водный раствор, 10 мл). Водную фазу подщелачивали гидроксидом натрия (5 М) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органическую фазу сушили (фазовый разделитель) и концентрировали с получением желаемого бензиламина (27,4 мг, 31%). 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину; трифторуксусную кислоту получали по аналогии с ОП С, используя (1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)метанамина и N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (1:1,5). Выход: 69%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,64 (шир.с, 1H), 7,21 - 7,07 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,83 (т, 2H), 5,05 (д, 4H), 4,84 (с, 1H), 4,71 (тт, 1H), 4,44 - 4,32 (м, 4H), 3,60 (д, 2H), 2,94 - 2,70 (м, 5H), 2,20 (квд, 2H), 1,91 (д, 2H); ЖХ-МС: 415,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 96: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[[4-(3-метоксипропокси)фенил]метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (96)



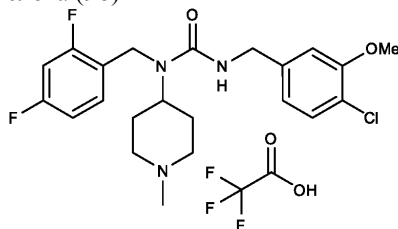
Соединение получали по аналогии с примером 15 (1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-фторэтокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина, используя 3-метоксипропан-1-ол. Выход: 35%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,62 (шир.с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 - 6,77 (м, 4H), 4,79 - 4,62 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,03 (т, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,94 - 2,80 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,28 - 2,10 (м, 2H), 2,04 (п, 2H), 1,91 (д, 2H); ЖХ-МС: 462,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 97: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2-фтор-4-нитрофенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (97)



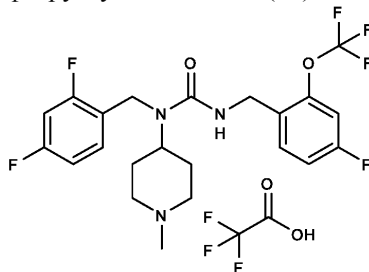
Соединения получали по аналогии с ОП А, используя (2-фтор-4-нитрофенил)метанамина гидрохлорид и N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (1:1). Выход: 75%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,36 (шир.с, 1H), 7,98 (дд, 1H), 7,88 (дд, 1H), 7,46 - 7,37 (м, 1H), 7,18 - 7,08 (м, 1H), 6,92 - 6,82 (м, 2H), 5,14 - 5,08 (м, 1H), 4,63 (ддд, 1H), 4,47 (д, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,61 (д, 2H), 2,94 - 2,75 (м, 5H), 2,36 - 2,15 (м, 2H), 1,90 (д, 2H); ЖХ-МС: 437,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 98: 3-{[4-хлор-3-метоксифенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (98)



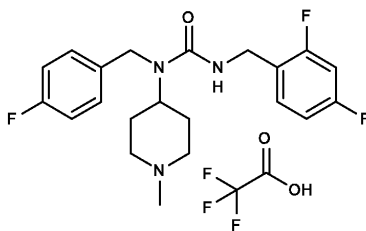
Соединения получали по аналогии с ОП А, используя (4-хлор-3-метоксифенил)метанамин и N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (1:1). Выход: 69 %. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 12,22 (с, 1H), 7,29 - 7,22 (м, 1H), 7,22 - 7,11 (м, 1H), 6,93 - 6,79 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,64 (д, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,79 - 4,64 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,33 (д, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,58 (д, 2H), 2,93 - 2,87 (м, 2H), 2,80 (д, 3H), 2,43 (кв, 2H), 1,92 (д, 2H); ЖХ-МС: 438,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 99: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (99)



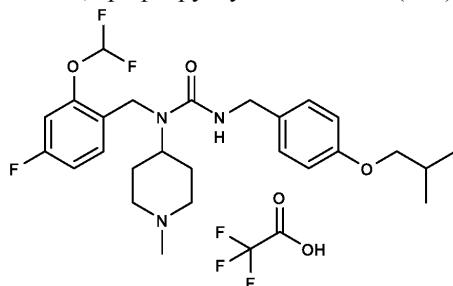
Соединение получали по аналогии с ОП А, используя N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и [4-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метанамин (1:1). Выход: 70%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,19 (шир.с, 1H), 7,32 - 7,23 (м, 1H), 7,16 - 7,05 (м, 1H), 7,00 - 6,91 (м, 2H), 6,90 - 6,79 (м, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,78 - 4,67 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,36 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,96 - 2,82 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,47 - 2,30 (м, 2H), 1,92 (д, 2H); ЖХ-МС: 476,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 100: 3-{[4-фторфенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (100)

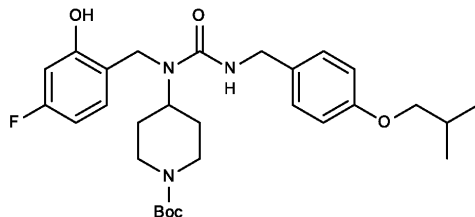


Соединения получали по аналогии с ОП А, используя (2,4-дифторфенил)метанамин и N-[(4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (1:1). Выход: 57 %. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,50 (шир.с, 1H), 7,21 - 7,10 (м, 3H), 7,02 (т, 2H), 6,79 (тд, 1H), 6,73 (ддд, 1H), 4,79 (т, 1H), 4,73 (ддд, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,32 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,93 - 2,73 (м, 5H), 2,36 - 2,18 (м, 2H), 1,90 (д, 2H); ЖХ-МС: 392,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 101: 1-{[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (101)



трет-Бутил 4-{[(4-фтор-2-гидроксифенил)метил]}{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}карбамоил)амино}пиперидин-1-карбоксилат

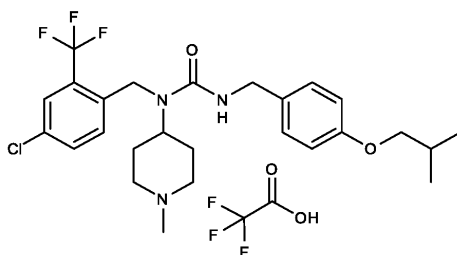


Соединение получали по аналогии с примером 13 (1-[(4-фтор-2-гидроксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина), используя трет-бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат.

1-{[2-(Дифторметокси)-4-фторфенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота.

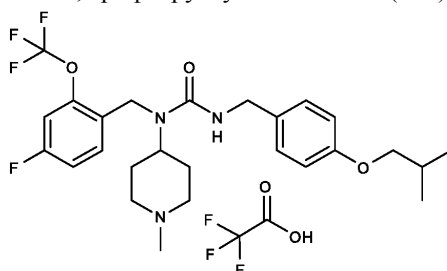
Хлордифторацетат натрия (76,2 мг, 500 мкмоль), трет-бутил 4-{[(4-фтор-2-гидроксифенил)метил]}{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}карбамоил)амино}пиперидин-1-карбоксилат (106 мг, 200 мкмоль) и карбонат цезия (130 мг, 400 мкмоль) суспендировали в воде (200 мкл) и диметилформамиде (2 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч, после чего ее охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали водой (5×20 мл), сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол (41 мг, 200 мкмоль). Через 1 ч смесь концентрировали, а сырой материал очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 25-100% этилацетатом в петролейном эфире. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали. Материал растворяли в дихлорметане (1,5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Через 15 мин смесь концентрировали и повторно растворяли в тетрагидрофуране (2 мл). Добавляли формальдегид (37% водный раствор, 29,8 мкл, 400 мкмоль) и триацетоксиборгидрид натрия (84,8 мг, 400 мкмоль). Через 1 ч смесь разбавляли гидроксидом натрия (водный раствор, 1 М, 1 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×1 мл). Органическую фазу сушили (фазовый разделитель) и концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 30-70% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту). Выход: 32 мг, 26%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,50 (шир.с, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,96 - 6,83 (м, 2H), 6,80 (д, 2H), 6,59 (т, 1H), 4,77 (т, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,93 - 2,80 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,21 (кв, 2H), 2,07 (дт, 1H), 1,90 (д, 2H), 1,02 (д, 6H); ЖХ-МС: 494,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 102: 1-{[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (102)



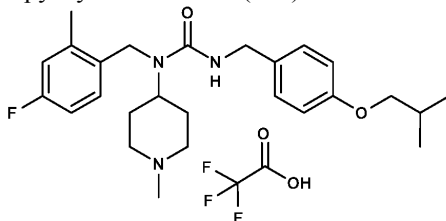
Соединения получали по аналогии с ОП В, используя N-{[4-хлор-2-(трифторметил)фенил]метил}-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6 (N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин), используя [4-хлор-2-(трифторметил)фенил]метанамин и 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Выход: 91%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13,09 (шир.с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,00 (д, 2H), 6,79 (д, 2H), 4,74 (т, 1H), 4,58 - 4,43 (м, 3H), 4,27 (д, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,16 (кв, 2H), 2,13 - 1,99 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,02 (д, 6H); ЖХ-МС: 512,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 103: 1-{[4-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (103)



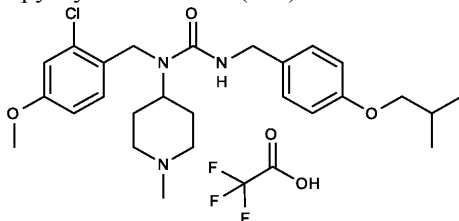
Соединения получали по аналогии с ОП В, используя N-{[4-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил}-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя [4-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метанамин) и 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Выход: 85%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13,09 (шир.с, 1H), 7,25 - 7,16 (м, 1H), 7,07 - 6,99 (м, 3H), 6,96 (т, 1H), 6,79 (д, 2H), 4,74 (т, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,83 (т, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,17 (кв, 2H), 2,12 - 1,99 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,02 (д, 6H); ЖХ-МС: 512,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 104: 1-[(4-фтор-2-метилфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (104)



Соединения получали по аналогии с ОП В, используя N-[(4-фтор-2-метилфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (4-фтор-2-метилфенил)метанамин) и 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Выход: 76%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,59 (шир.с, 1H), 7,10 - 7,00 (м, 3H), 6,90 (д, 1H), 6,87 - 6,76 (м, 3H), 4,78 (т, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,28 (д, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,68 (д, 2H), 3,55 (д, 2H), 2,92 - 2,81 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,18 (кв, 2H), 2,12 - 1,98 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 442,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

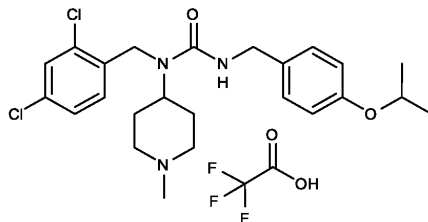
Пример 105: 1-[(2-хлор-4-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (105)



Соединения получали по аналогии с ОП В, используя N-[(2-хлор-4-метоксифенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (2-хлор-4-метоксифенил)метанамин) и 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Выход: 78%. ^1H ЯМР

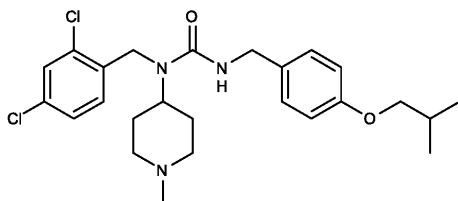
(400 МГц, хлороформ-d) δ 13,05 (шир.с, 1H), 7,09 - 7,00 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 6,79 (д, 2H), 6,74 (д, 1H), 4,74 (т, 1H), 4,69 - 4,57 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,68 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,88 - 2,80 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,23 - 2,10 (м, 2H), 2,12 - 1,99 (м, 1H), 1,91 (д, 2H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 474,3 $[M+H]^+$.

Пример 106: 1-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (106)

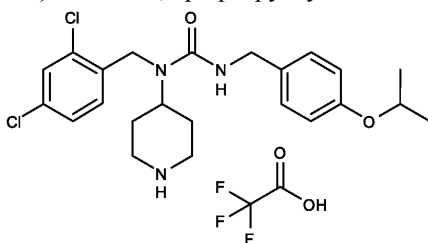


Соединения получали по аналогии с ОП В, используя N-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (2,4-дихлорфенил)метанамин) и 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол. Выход: 78%. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,28 (шир.с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,10 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 6,79 (д, 2H), 4,77 (ддд, 1H), 4,64 - 4,55 (м, 1H), 4,57 - 4,44 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,29 (д, 2H), 3,61 (д, 2H), 2,95 - 2,82 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,25 - 2,08 (м, 2H), 1,92 (д, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 463,9 $[M+H]^+$.

Пример 107: 1-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина (107)

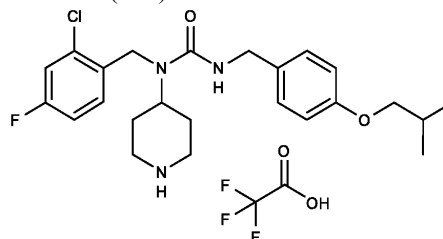


Соединения получали по аналогии с ОП В, используя N-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (2,4-дихлорфенил)метанамин) и 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Выход: 68%. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,36 (с, 1H), 7,18 (с, 2H), 7,09 (д, 2H), 6,84 - 6,77 (м, 2H), 4,49 - 4,41 (м, ш), 4,41 - 4,33 (м, 3H), 4,31 (д, 2H), 3,69 (д, 2H), 2,91 (д, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,23 - 1,96 (м, 3H), 1,78 - 1,61 (м, 4H), 1,02 (д, J = 6,7 Гц, 6H); ЖХ-МС: 478,0 $[M+H]^+$. Пример 108: 1-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (108)



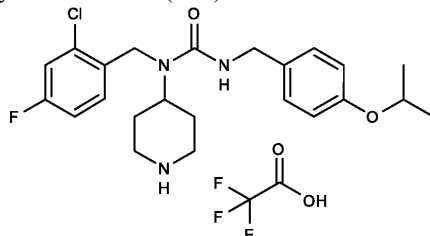
Соединения получали по аналогии с примером 4 (1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-ил)мочевина), используя N-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (2,4-дихлорфенил)метанамин) и 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол. Выход: 61%. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,48 (шир.с, 1H), 9,03 (шир.с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,79 (д, 2H), 4,75 - 4,60 (м, 1H), 4,52 (д.кв., 2H), 4,36 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,41 (д, 2H), 3,06 - 2,87 (м, 2H), 2,04 - 1,87 (м, 4H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 450,2 $[M+H]^+$.

Пример 109: 1-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (109)



Соединения получали по аналогии с примером 4 (1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-ил)мочевина), используя N-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (2-хлор-4-фторфенил)метанамина). Выход: 45%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,44 (шир.с, 1H), 9,08 (шир.с, 1H), 7,21 - 7,11 (м, 2H), 7,04 (д, 2H), 6,94 (тд, 1H), 6,84 - 6,76 (м, 2H), 4,80 - 4,63 (м, 1H), 4,60 - 4,45 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,54 - 3,38 (м, 2H), 3,10 - 2,92 (м, 2H), 2,07 (дт, 1H), 2,04 - 1,73 (м, 4H), 1,02 (д, 6H); ЖХ-МС: 448,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

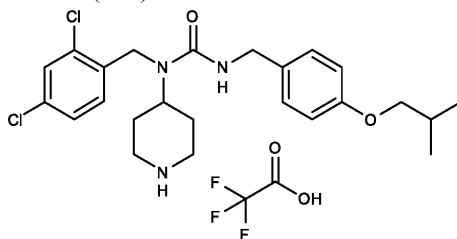
Пример 110: 1-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (110)



Соединения получали по аналогии с примером 4 (1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-ил)мочевина), используя N-[(2-хлор-4-фторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (2-хлор-4-фторфенил)метанамина) и 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол. Выход: 60%.

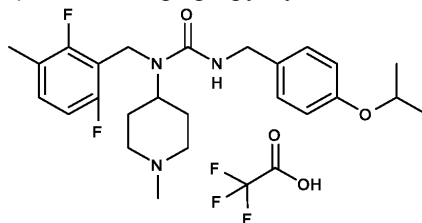
^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,57 (шир.с, 1H), 9,10 (шир.с, 1H), 7,22 - 7,10 (м, 2H), 7,03 (д, 2H), 6,94 (тд, 1H), 6,79 (д, 2H), 4,76 - 4,61 (м, 1H), 4,59 - 4,44 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,42 (д, 2H), 3,02 - 2,85 (м, 2H), 2,07 - 1,84 (м, 4H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 434,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 111: 1-[(2,4-дихлорфенил)метил]-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (111)



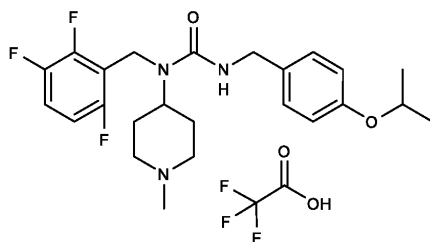
Соединения получали по аналогии с примером 4 (1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}-1-(пиперидин-4-ил)мочевина), используя N-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (2,4-дихлорфенил)метанамина). Выход: 40%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,51 (шир.с, 1H), 9,11 (шир.с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,13 (д, 1H), 7,09 - 7,00 (м, 2H), 6,84 - 6,77 (м, 2H), 4,75 - 4,62 (м, 1H), 4,57 - 4,44 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,54 - 3,35 (м, 2H), 3,10 - 2,90 (м, 2H), 2,07 (дт, 1H), 2,00 - 1,73 (м, 4H), 1,02 (д, 6H); ЖХ-МС: 464,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 112 (сравнительный): 1-[(2,6-дифтор-3-метилфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (112)



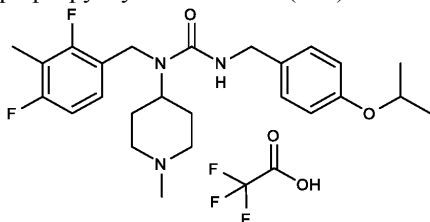
Соединения получали по аналогии с ОП В, используя N-[(2,6-дифтор-3-метилфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6 (N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин), используя (2,6-дифтор-3-метилфенил)метанамина) и 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол. Выход: 57%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,45 (шир.с, 1H), 7,19 - 7,06 (м, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,88 - 6,71 (м, 3H), 5,06 (с, 1H), 4,62 - 4,46 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,62 (д, 2H), 2,90 - 2,70 (м, 5H), 2,31 (квд, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,94 (д, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 113 (сравнительный): 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-[(2,3,6-трифторфенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота (113)



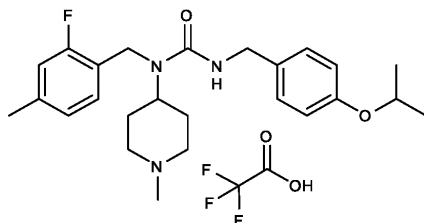
Соединения получали по аналогии с ОП В, используя 1-метил-N-[(2,3,6-трифторфенил)метил]пиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6 (N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин), используя (2,3,6-трифторфенил)метанамин и 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол. Выход: 58%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,69 (шир.с, 1H), 7,23 - 7,09 (м, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,89 - 6,76 (м, 3H), 4,91 (с, 1H), 4,65 - 4,48 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,62 (д, 2H), 2,90 - 2,75 (м, 5H), 2,47 - 2,27 (м, 2H), 1,96 (д, 2H), 1,33 (д, 6H); ЖХ-МС: 450,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 114: 1-[(2,4-дифтор-3-метилфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины; трифторуксусная кислота (114)



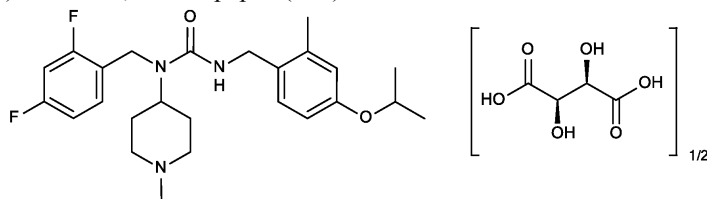
Соединения получали по аналогии с ОП В, используя N-[(2,4-дифтор-3-метилфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя 2,4-дифтор-3-метилфенилметанамин) и 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол. Выход: 55%. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,39 (шир.с, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,93 (кв, 1H), 6,84 - 6,74 (м, 3H), 4,83 - 4,69 (м, 1H), 4,70 - 4,62 (м, 1H), 4,51 (гепт, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 3,61 (д, 2H), 2,95 - 2,75 (м, 5H), 2,28-2,11 (м, 5H), 1,92 (д, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 115: 1-[(2-фтор-4-метилфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины; трифторуксусная кислота (115)



Соединения получали по аналогии с ОП В, используя N-[(2-фтор-4-метилфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя 2-фтор-4-метилфенилметанамин) и 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол. Выход: 59%. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,15 (шир.с, 1H), 7,06 - 6,97 (м, 3H), 6,92 - 6,83 (м, 2H), 6,82 - 6,74 (м, 2H), 4,85 - 4,70 (м, 2H), 4,53 - 4,47 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,62 (д, 2H), 2,95 - 2,76 (м, 5H), 2,33 (с, 3H), 2,27 - 2,10 (м, 2H), 1,94 (д, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 428,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 116: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил) мочевины; гемитартрат (116)

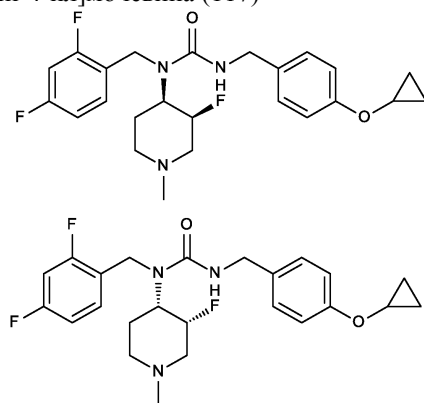


4-Гидрокси-2-метилбензонитрил (1011 мг, 7,2 ммоль), карбонат калия (18,0 ммоль, 2,49 г), тетрабутиламмония йодид (0,5 ммоль, 190 мг), 2-иодпропан (18 ммоль, 1,82 мл) и DMF (5,0 мл) перемешивали при температуре 70°C в течение 3 ч, а затем распределяли между 0,5 М NaOH и диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали водой несколько раз, затем сушили и выпаривали с получением промежуточного нитрила (1,34 г). Его восстанавливали алюмогидридом лития (14,4 ммоль, 552 мг) в кипящем тетрагидрофуране (6 мл) в течение 1 ч, обрабатывали и получали промежуточный бензиламин (1,29 г, 7,2 ммоль, выход 100%). Этот материал растворяли в дихлорметане (10 мл), добавляли пиридин (14,4 ммоль, 1,20 мл) с последующим добавлением фенолхлорформиата (9,4 ммоль, 1,22 мл), растворенного в ди-

хлорметане (4,0 мл), по каплям на ледяной бане, смесь перемешивали в течение 30 мин, затем распределяли между дихлорметаном и 1 М НСl, органическую фазу отделяли, сушили и выпаривали с получением фенол N-{[2-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамата (2,39 г, выход 100%) в виде масла, которое медленно кристаллизуется.

N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (2,24 ммоль, 539 мг), фенол N-{[2-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамат (750 мг, 2,51 ммоль) и карбонат калия (4,5 ммоль, 625 мг) суспендировали в толуоле (5,0 мл). Смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 20 ч, затем распределяли между толуолом и 0,5 М NaOH, органическую фазу отделяли, концентрировали и сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 5-50% метанолом в этилацетате, с получением чистых фракций. Эти фракции собирали и выпаривали, а остаток перемешивали в течение 20 мин в диэтиловом эфире (10,0 мл) для осаждения диоксида кремния, суспензию фильтровали и прозрачный фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде свободного основания (703 мг, 1,57 ммоль, выход 70%). Данный материал (667 мг, 1,497 ммоль) и L-(+)-винную кислоту (0,7485 ммоль, 113 мг) растворяли в метаноле (4 мл), растворители удаляли выпариванием, а остаток перемешивали в 2-пропанол (4 мл) и обрабатывали на ультразвуковой бане. Растворитель удаляли, а остаток обрабатывали в вакууме (0,5-1,0 мбар) в течение 20 ч с получением указанного в заголовке соединения (840 мг, выход 100%): ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,05 (м, 2H), 6,77 (м, 1H), 6,71 (м, 1H), 6,66 (д, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,02 (т, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,44 - 4,33 (м, 3H), 4,31 (с, 1H), 4,28 (д, 2H), 3,40 (т, 2H), 2,69 - 2,57 (м, 5H), 2,30 (с, 3H), 2,11 (м, 2H), 1,76 (д, 2H), 1,10 (д, 6H); ЖХ-МС: 446,3 [M+H]⁺.

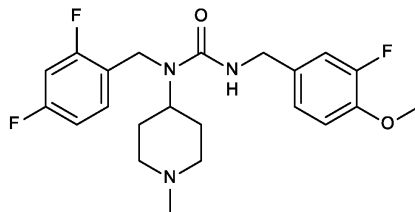
Пример 117: 1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3S,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил]мочевина и 1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3R,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил]мочевина (117)



трет-Бутил 3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (3,0 г, 13,12 ммоль), дихлорметан (15 мл), 2,4-дифторбензиламин (13,8 ммоль, 2,04 г) и уксусную кислоту (300 мкл) перемешивали в течение 10 мин и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (22,3 ммоль, 4,87 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем распределяли между 0,5 М NaOH и дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, сушили, а растворители удаляли. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением чистых фракций желаемого соединения. Эти фракции собирали, выпаривали, а остаток перекристаллизовывали из смеси EtOAc/петролейный эфир с получением трет-бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]амино}-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (рацемическое цис-соединение, 2,394 г, выход 53%). Данное цис-соединение (183 мг, 0,53 ммоль), фенол N-[(4-циклопропоксифенил)метил]карбамат (150 мг, 0,53 ммоль) и карбонат калия (1,0 ммоль, 138 мг) суспендировали в толуоле (1,0 мл). Смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 14 ч, затем распределяли между толуолом и 0,5 М NaOH, органическую фазу отделяли, промывали водой, сушили, а затем концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения защищенной мочевины. Растворители удаляли, остаток перемешивали в дихлорметане (2,0 мл) и трифторуксусной кислоте (2,0 мл) в течение 30 мин, затем его выпаривали и придавали свойства свободного основания путем распределения между дихлорметаном и 1 М NaOH. Остаток после выпаривания органической фазы очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 10-100% метанолом в этилацетате, с получением промежуточного соединения (156 мг, 0,36 ммоль, выход 68%). Данный материал (149 мг, 0,34 ммоль), формальдегид (1,08 ммоль, 81 мкл) и триацетоксиборгидрид натрия (1,1 ммоль, 241 мг) перемешивали в тетрагидрофуране (3,0 мл) в течение 2 ч, затем распределяли между эфиром и 1 М NaOH. Органическую фазу отделяли, сушили, выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 10-50% метанолом в этилацетате, с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,246 ммоль, 72%): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,19 (кв, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,94

(д, 2Н), 6,86 - 6,74 (м, 2Н), 4,93 (д, 1Н), 4,73 - 4,44 (м, 4Н), 4,30 (д, 2Н), 3,70 (м, 1Н), 3,24 (т, 1Н), 3,05 (д, 1Н), 2,59 - 2,14 (м, 3Н), 2,40 (с, 3Н), 1,63 (д, 1Н), 0,81 - 0,69 (м, 4Н); ЖХ-МС: 448,3 [M+H]⁺.

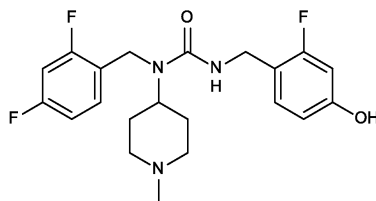
Пример 118: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-фтор-4-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина (118)



3-Фтор-4-метоксибензойную кислоту (975 мг, 5,73 ммоль), дихлорметан (5,0 мл), DMF (20 мкл) и оксалилхлорид (17 ммоль, 1,45 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, летучие вещества удаляли, а остаток перемешивали в гидроксиде аммония (28% раствор, 4 мл) и этаноле (4 мл), пока твердые вещества не растворились. Раствор концентрировали и твердое вещество осаждали, твердое вещество собирали фильтрацией с получением промежуточного карбоксамида (713 мг, 4,21 ммоль, выход 74%). Данный материал (705 мг, 4,16 ммоль) восстанавливали алюмогидридом лития (2 экв., 8,3 ммоль, 323 мг) в кипящем тетрагидрофуране (5 мл) в течение 1 ч, затем реакцию гасили 2 М NaOH и экстрагировали диэтиловым эфиром, органическую фазу собирали и экстрагировали 1 М HCl, водную фазу отделяли и подщелачивали 5 М NaOH, затем экстрагировали диэтиловым эфиром, а органическую фазу собирали, сушили и выпаривали с получением 3-фтор-4-метокси-бензиламина (495 мг, 3,19 ммоль, выход 77%). Данный материал растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли пиридин (4,5 ммоль, 360 мкл) с последующим добавлением фенилхлорформиата (3,5 ммоль, 455 мкл), растворенного в дихлорметане (2,0 мл), по каплям на ледяной бане, смесь перемешивали в течение 30 мин, затем распределяли между дихлорметаном и 0,5 М HCl, органическую фазу отделяли, сушили и выпаривали, а остаток кристаллизовали из смеси этанол/вода с получением фенил N-[(3-фтор-4-метоксифенил)метил]карбамата (357 мг, 1,3 ммоль, выход 41%).

N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (0,5 ммоль, 95%, 127 мг), фенил N-[(3-фтор-4-метоксифенил)метил]карбамат (152 мг, 0,55 ммоль) и карбонат калия (1,0 ммоль, 139 мг) суспендировали в толуоле (2,0 мл). Смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 16 ч, затем распределяли между толуолом и 0,5 М NaOH, органическую фазу отделяли, концентрировали и продукт очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 5-100% метанолом в этилацетате в петролейном эфире, с получением фракций, которые собирали, выпаривали, а остаток перемешивали в течение 20 мин в эфире (5,0 мл) для осаждения диоксида кремния, суспензию фильтровали, прозрачный фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (123 мг, 0,292 ммоль, выход 58%): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,21 (кв, 1Н), 6,94 - 6,74 (м, 5Н), 4,61 (т, 1Н), 4,41 (с, 2Н), 4,34 - 4,22 (м, 1Н), 4,31 (д, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 2,91 (д, 2Н), 2,29 (с, 3Н), 2,24 - 1,86 (м, 2Н), 1,80 - 1,65 (м, 4Н); ЖХ-МС: 422,2 [M+H]⁺.

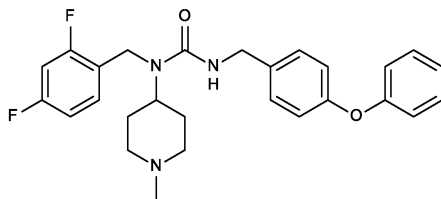
Пример 119: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2-фтор-4-гидроксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина (119)



N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (0,42 ммоль, 108 мг), фенил N-({4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2-фторфенил}метил)карбамат (0,42 ммоль, 160 мг) и карбонат калия (0,7 ммоль, 100 мг) перемешивали в толуоле (1,5 мл) при температуре 60°C в течение 20 ч, затем распределяли между толуолом и водой, органическую фазу отделяли, концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 5-100% метанолом в этилацетате, с получением фракций, которые собирали и выпаривали, а остаток перемешивали в течение 20 мин в эфире для осаждения диоксида кремния, суспензию фильтровали, прозрачный фильтрат выпаривали с получением промежуточного силилированного соединения (91 мг, 0,174 ммоль, выход 41%). Данный материал растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М раствор в тетрагидрофуране, 1,0 ммоль, 1,0 мл), смесь перемешивали в течение 4 ч, а затем концентрировали и распределяли между насыщенным карбонатом калия, водой и диэтиловым эфиром при pH 10-11. Органическую фазу собирали, сушили и выпаривали с получением сырого продукта, который очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 5-100% метанолом в этилацетате, с получением фракций, которые выпаривали, а остаток перемешивали в течение 20 мин в смеси

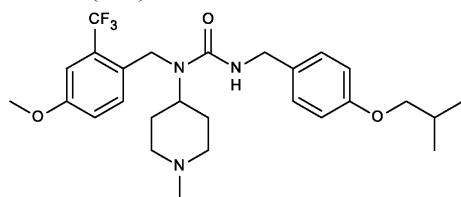
диэтиловый эфир/EtOAc для осаждения диоксида кремния, суспензию фильтровали, прозрачный фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,098 ммоль, выход 56%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,13 (кв, 1H), 7,02 (т, 1H), 6,84 - 6,73 (м, 2H), 6,46 - 6,37 (м, 2H), 4,74 (т, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,30 (д, 2H), 4,29 - 4,18 (м, 1H), 2,92 (д, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,81 - 1,63 (м, 4H); ЖХ-МС: 408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 120: 3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-[(4-феноксифенил)метил]мочевина (120)



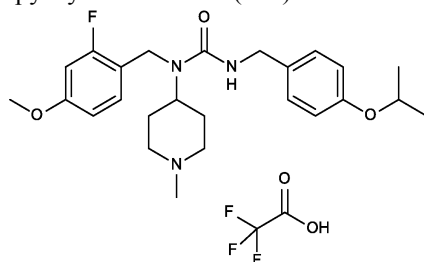
п-(Фенокси)бензиламин (2,88 ммоль, 575 мг) и пиридин (8,3 ммоль, 670 мкл) растворяли в дихлорметане (5 мл) и по каплям добавляли к охлажденному льдом раствору трифосгена (1,152 ммоль, 342 мг) в дихлорметане (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем распределяли между дихлорметаном и 1 М серной кислотой, органическую фазу отделяли, сушили и выпаривали с получением сырого 1-(изоцианатометил)-4-феноксифенола (0,5 г), который использовали на следующей стадии. N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (0,66 ммоль, 167 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли 1-(изоцианатометил)-4-феноксифенол (300 мг, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч, затем очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 0-30% метанолом в этилацетате, с получением остатка. К остатку добавляли диэтиловый эфир и раствор фильтровали для удаления твердых веществ. Прозрачный раствор выпаривали с получением 182 мг. Данный материал растирали в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (152 мг, выход 49%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33 (т, 2H), 7,22 (кв, 1H), 7,16 - 7,07 (м, 3H), 6,98 (д, 2H), 6,92 (д, 2H), 6,86 - 6,76 (м, 2H), 4,64 (т, 1H), 4,46 - 4,31 (м, 5H), 3,03 (д, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,33 - 2,17 (м, 2H), 1,87 (д, 2H), 1,75 (м, 2H), ЖХ-МС: 466,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 121: 3-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метил}-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина (121)



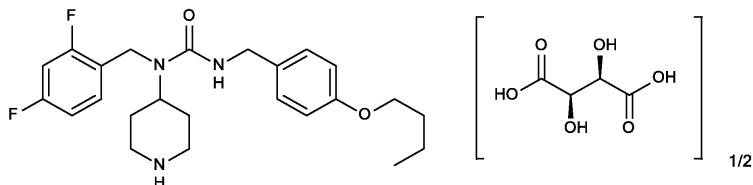
N-метил-4-пиперидон (5,0 ммоль, 583 мг) растворяли в этаноле (5,0 мл) и добавляли [4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метанамин (5,0 ммоль, 1026 мг) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2,0 экв., 10,0 ммоль, 2,2 г). Смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 3 ч, затем концентрировали и распределяли между диэтиловым эфиром и водным раствором 0,5 М NaOH, органическую фазу собирали и экстрагировали водным раствором 2 М HCl, водную фазу отделяли и подщелачивали 5 М NaOH, затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу собирали и концентрировали с получением N-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метил}-1-метилпиперидин-4-амина (1,466 г, выход 96%). Данный материал (150 мг, 0,496 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол (0,595 ммоль, 123 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 0-30% метанолом в этилацетате в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (164 мг, выход 65%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,36 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,97 (д, 1H), 6,78 (д, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,47 - 4,33 (м, 2H), 4,29 (д, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,68 (д, 2H), 2,89 (д, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,16 - 1,94 (м, 3H), 1,79 - 1,59 (м, 4H), 1,01 (д, 6H); ЖХ-МС: 508,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 122: 1-[(2-фтор-4-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (122)



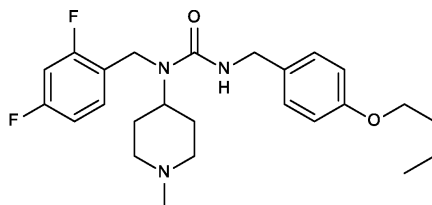
(2-Фтор-4-метоксифенил)метанамина гидрохлорид (1,0 г, 5,2 ммоль) распределяли между диэтиловым эфиром и 0,5 М NaOH. Органическую фазу отделяли, сушили и выпаривали с получением (2-фтор-4-метоксифенил)метанамина в виде свободного основания (699 мг, 4,50 ммоль). К данному материалу добавляли N-метил-4-пиперидон (5,0 ммоль, 583 мг), этанол (5,0 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (9,0 ммоль, 1,97 г) и смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 18 ч, затем распределяли между диэтиловым эфиром и водным раствором 0,5 М NaOH, органическую фазу отделяли и экстрагировали водным раствором 2 М HCl, водную фазу отделяли и подщелачивали 5 М NaOH, а затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением N-[(2-фтор-4-метоксифенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (1,059 г, выход 93%). Данное соединение (132 мг, 0,497 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол (0,596 ммоль, 114 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 0-30% метанолом в этилацетате, с получением фракций. Эти фракции объединяли и выпаривали. К остатку добавляли диэтиловый эфир и раствор фильтровали для удаления твердых веществ. Прозрачный раствор выпаривали с получением желаемого соединения в виде свободного основания (135,7 мг, выход 61%). Данный материал (41 мг, 0,0924 ммоль) растворяли в диоксане (1,0 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1 М раствор в диоксане, 1,1 экв., 0,102 ммоль, 102 мкл) и смесь лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (49 мг): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,19 (с, 1H), 7,12 (д, 2H), 7,08 (т, 1H), 7,01 (т, 1H), 6,85 - 6,77 (м, 3H), 6,74 (дд, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,25 - 4,13 (м, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,38 (м, 2H), 2,97 (д, 2H), 2,71 (д, 3H), 1,82 (м, 2H), 1,71 (д, 2H), 1,24 (д, 6H); ЖХ-МС: 444,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 123: 3-[(4-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевина; гемитартрат (123)



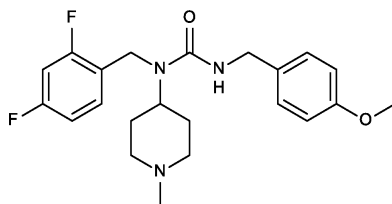
трет-Бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилат (1,00 г, 3,06 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли 1-бутоксифенил-4-(изоцианатометил)бензол (735 мг, 3,4 ммоль), растворенный в дихлорметане (2 мл). Смесь перемешивали в течение 18 ч, затем выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного соединения (1,63 г). Данный материал перемешивали в дихлорметане (6 мл) и трифторуксусной кислоте (4 мл) в течение 20 мин, затем выпаривали и распределяли между EtOAc и 0,5 М NaOH. Органическую фазу собирали, выпаривали, а остаток кристаллизовали из смеси гексаны/EtOAc, твердые вещества выделяли и растирали в эфире с получением 3-[(4-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины (765 мг, выход 58%). Данный материал (71,8 мг, 0,166 ммоль) растворяли в 2-пропанол (1 мл) и добавляли L-(+)-винную кислоту (2 М раствор в этаноле, 1,1 экв., 0,0915 ммоль, 229 мкл). Осадок образовывался через 1 минуту, суспензию перемешивали в течение 20 мин, а затем фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (62,9 мг, 0,124 ммоль, выход 75%): ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,21 (кв, 1H), 7,14 (д, 2H), 6,98 - 6,85 (м, 2H), 6,82 (д, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,36-4,21 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,95 (т, 2H), 3,39 (д, 2H), 2,99 (м, 2H), 1,97-1,79 (м, 4H), 1,74 (п, 2H), 1,50 (секст, 2H), 0,98 (т, 3H); ЖХ-МС: 432,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 124: 3-[(4-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина (124)



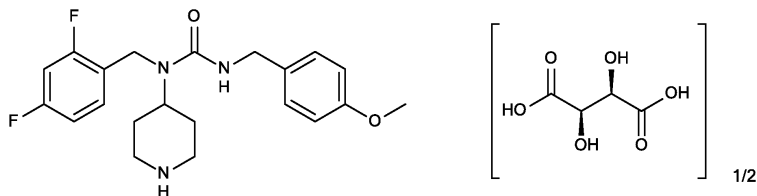
3-[(4-Бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевину (200 мг, 0,463 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3,0 мл) и добавляли формальдегид (1,16 ммоль, 87 мкл) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (1,16 ммоль, 254 мг). Смесь перемешивали в течение 2 ч, распределяли между диэтиловым эфиром и 0,5 М NaOH, органическую фазу выпаривали, а остаток суспендировали в диэтиловом эфире. Фильтрация дала 166 мг материала, который кристаллизовали из смеси этанол/вода с получением указанного в заголовке соединения (108 мг, выход 52%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,21 (кв, 1H), 7,09 (д, 2H), 6,85 - 6,73 (м, 4H), 4,53 (т, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,32 (д, 2H), 4,32 - 4,20 (м, 1H), 3,93 (т, 2H), 2,88 (д, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,08 (м, 2H), 1,80 - 1,60 (м, 6H), 1,48 (г, 2H), 0,97 (т, 3H); ЖХ-МС: 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 125: 3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина (125)



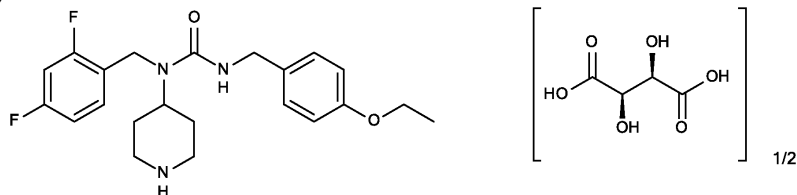
Раствор 1-метокси-4-(изоцианатометил)бензола (172 мг, 1,03 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли к N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амину (промежуточное соединение 2, 200 мг, 0,79 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 0-25% метанолом в этилацетате, с получением указанного в заголовке соединения (192 мг, выход 60%): ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,25 - 7,16 (м, 1H), 7,11 (д, 2H), 6,85 - 6,73 (м, 4H), 4,55 (т, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,32 (д, 2H), 4,32 - 4,21 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,89 (д, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,74-1,61 (м, 4H); ЖХ-МС: 403,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 126: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевина; гемитартрат (126)



трет-Бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 0,873 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли 1-метокси-4-(изоцианатометил)бензол (190 мг, 1,14 ммоль), растворенный в дихлорметане (1 мл). Смесь выпаривали и очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного соединения (387 мг). Данный материал перемешивали в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) в течение 1 ч, затем выпаривали и распределяли между смесью диэтиловый эфир/EtOAc и 0,5 М NaOH. Органическую фазу собирали, выпаривали, а остаток кристаллизовали из смеси диэтиловый эфир/гексаны с получением указанного в заголовке соединения в виде свободного основания (195 мг, 0,46 ммоль, выход 53%). Данный материал (163 мг, 0,418 ммоль) растворяли в 2-пропанол (3 мл) и по каплям добавляли L-(+)-винную кислоту (0,4 М раствор в этаноле, 1,1 экв., 0,23 ммоль, 575 мкл), что привело к кристаллизации. Кристаллы выделяли фильтрацией, а затем перекристаллизовывали из смеси MeOH/этанол с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 67% из свободного основания): ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,21 (кв, 1H), 7,15 (д, 2H), 6,98- 6,86 (м, 2H), 6,83 (д, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,32 (с, 1H), 4,34-4,23 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,38 (д, 2H), 2,98 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 4H); ЖХ-МС: 390,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

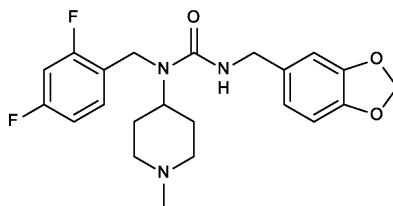
Пример 127: 3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-этоксифенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевина; гемитартрат (127)



трет-Бутил 4-{[(2,4-дифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 1, 331 мг, 1,01 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли 1-этоксифенил-4-(изоцианатометил)бензол (265 мг, 1,30 ммоль), растворенный в дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин, затем распределяли между 0,5 М NaOH и дихлорметаном. Органическую фазу выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением промежуточного соединения (365 мг, 0,90 ммоль, выход 89%). Данный материал перемешивали в дихлорметане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) в течение 20 мин, растворители выпаривали, а остаток распределяли между эфиром и 0,5 М NaOH. Органическую фазу собирали, сушили и выпаривали, а остаток кристаллизовали из смеси EtOAc/гексаны, а затем из смеси MeOH/вода с получением 107 мг материала (0,26 ммоль, выход 29%). Данный материал растворяли в 2-пропанол (1,0 мл) и добавляли раствор L-(+)-винной кислоты в этаноле (0,4 М, 1,1 экв., 0,146 ммоль, 365 мкл). Кристаллы выделяли фильтрацией, сушили с получением указанного в заголовке соединения (119 мг, 0,248 ммоль, выход 96%, общий выход из исходного материала

составляет 25%): ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,21 (кв, 1H), 7,14 (д, 2H), 6,98- 6,86 (м, 2H), 6,82 (д, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,32 (с, 1H), 4,34-4,23 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,00 (кв, 2H), 3,38 (д, 2H), 2,98 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 4H), 1,37 (т, 3H); ЖХ-МС: 404,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

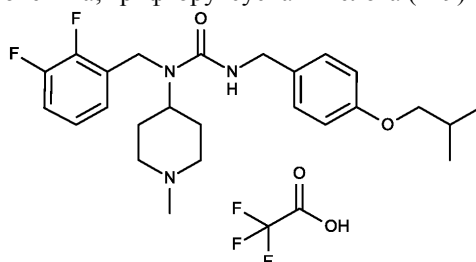
Пример 128: 3-[(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина (128)



2H-1,3-бензодиоксол-5-карбонитрил (1,73 г, 11,75 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл) порциями добавляли к смеси алюмогидрида лития (55,2 ммоль гидрид, 13,8 ммоль, 525 мг) в диэтиловом эфире (15 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали и обрабатывали (H_2O , 15% NaOH, $3 \times \text{H}_2\text{O}$) с получением сырого бензиламина (1,77 г, колич.). Данный амин (1,0 г, 6,6 ммоль) и пиридин (1,1 экв., 17,6 ммоль, 1,43 мл) растворяли в дихлорметане (5,0 мл) и по каплям добавляли к охлажденному льдом раствору трифосгена (2,7 ммоль, 801 мг) в дихлорметане (5,0 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем распределяли между холодной 0,5 М серной кислотой и дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, сушили и выпаривали с получением сырого 5-(изоцианатометил)-2H-1,3-бензодиоксила (1,08 г, выход 92%).

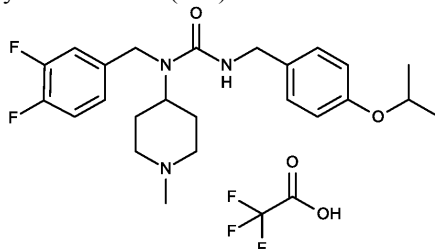
N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (250 мг, 1,01 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) и в одной порции добавляли 5-(изоцианатометил)-2H-1,3-бензодиоксол (215 мг, 1,21 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя метанолом, с получением указанного в заголовке соединения (275 мг, выход 66%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,21 (кв, 1H), 6,87 - 6,73 (м, 2H), 6,73 - 6,59 (м, 3H), 5,92 (с, 2H), 4,57 (т, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,29 (д, 2H), 4,26 (м, 1H), 2,88 (д, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,07 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 4H); ЖХ-МС: 418,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 129 (сравнительный): 1-[(2,3-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (129)



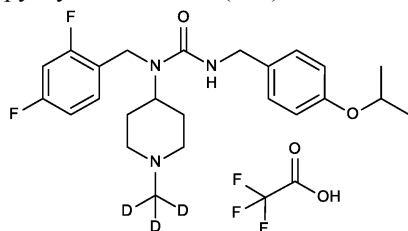
Соединение получали по аналогии с ОП В, используя N-[(2,3-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (2,3-дифторфенил)метанамин и 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Выход: 87%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,10 - 6,97 (м, 4H), 6,91 (т, 1H), 6,76 (д, 2H), 5,02 (с, 1H), 4,61 (дт, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,66 (д, 2H), 3,49 (д, 2H), 2,92 - 2,77 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,20 - 1,96 (м, 3H), 1,87 (д, 2H), 0,99 (д, 6H); ЖХ-МС: 446,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 130: 1-[(3,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (130)



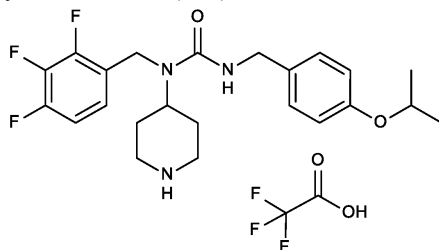
Соединение получали по аналогии с ОП В, используя N-[(3,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (полученный по аналогии с промежуточным соединением 6, используя (3,4-дифторфенил)метанамин и 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол. Выход: 82%. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,15 - 7,05 (м, 1H), 7,05 - 6,97 (м, 3H), 6,95 - 6,89 (м, 1H), 6,81 - 6,75 (м, 2H), 4,72 (ддт, 2H), 4,50 (п, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,56 (д, 2H), 2,86 (т, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,18 (квд, 2H), 1,89 (д, 2H), 1,31 (д, 6H); ЖХ-МС: 432,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 131: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[1-(²H₃)метилпиперидин-4-ил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (131)

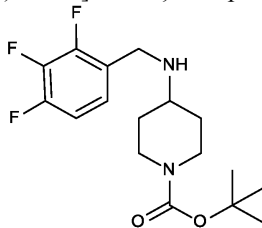


1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевину (50 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ацетоне (1 мл). Добавляли карбонат калия (33 мг, 240 мкмоль). Добавляли раствор йод(²H₃)метана (15,6 мг, 108 мкмоль) в ацетоне (170 мкл). Через 60 мин перемешивания при комнатной температуре смесь фильтровали, концентрировали и повторно растворяли в дихлорметане (1,5 мл). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (31 мг, 144 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли дихлорметан (2 мл). Смесь промывали гидроксидом натрия (7×2 мл, 0,1 М). Органическую фазу концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 25-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 17%): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,83 (с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,87 - 6,75 (м, 4H), 4,75 (т, 2H), 4,51 (гепт, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,62 (д, 2H), 2,88 (т, 2H), 2,26 - 2,11 (м, 2H), 1,92 (д, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 435,3 [M+H]⁺

Пример 132: 1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-[(2,3,4-трифторфенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота (132)



трет-Бутил 4-{[(2,3,4-трифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилат



трет-Бутил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 1,0 ммоль) и (2,3,4-трифторфенил)метанамин (178 мг, 1,1 ммоль) растворяли в этаноле (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (319 мг, 1,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и добавляли гидроксид натрия (0,5 М в воде). Фазы отделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном еще два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали, а сырой материал использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии.

трет-Бутил 4-[(4-(пропан-2-илокси)фенил)метил]карбамоил[(2,3,4-трифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилат.

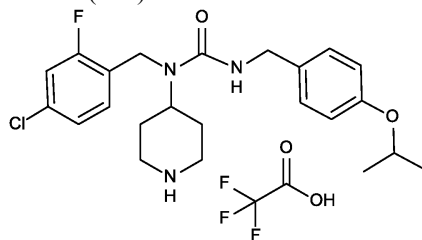
К раствору трет-бутил 4-{[(2,3,4-трифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилата (79,2 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) по каплям добавляли раствор 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензола (44,0 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органическую фазу концентрировали и сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 40-90% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением желаемого промежуточного соединения (84 мг).

1-(Пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-[(2,3,4-трифторфенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота.

трет-Бутил 4-[(4-(пропан-2-илокси)фенил)метил]карбамоил[(2,3,4-трифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (82 мг, 0,15 ммоль), растворенный в дихлорметане (1,5 мл), охлаждали до температуры 0°C на ледяной бане. По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (0,76 мл) при перемешивании. Охлаждающую баню убирали, а реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного ч. Смесь концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-60%

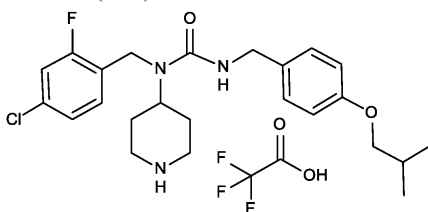
ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 37%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,50 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,94 - 6,87 (м, 2H), 6,79 (д, 2H), 4,71 (с, 1H), 4,60 - 4,45 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,40 (д, 2H), 3,01 - 2,85 (м, 2H), 1,98 (кв, 2H), 1,92 - 1,82 (м, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 436,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 133: 3-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)-1-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевина; трифторуксусная кислота (133)



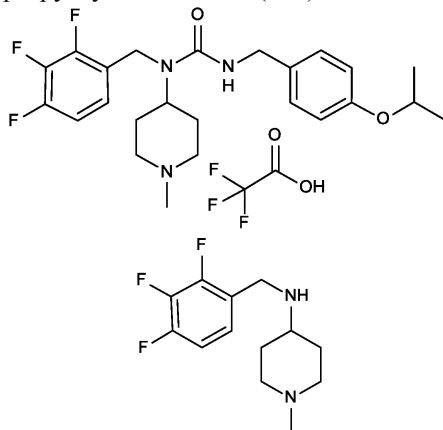
Соединение получали по аналогии с примером 132, используя (4-хлор-2-фторфенил)метанамин. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-55% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 42%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,56 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 7,16 - 7,06 (м, 3H), 7,03 (д, 2H), 6,79 (д, 2H), 4,73 - 4,56 (м, 2H), 4,51 (гепт, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,40 (д, 2H), 3,02 - 2,85 (м, 2H), 2,04 - 1,94 (м, 2H), 1,92 - 1,82 (м, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 434,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 134: 3-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1-[[4-(2-метилпропокси)фенил]метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (134)



Соединение получали по аналогии с примером 132, используя (4-хлор-2-фторфенил)метанамин и 1-(изоцианатометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-60% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (71 мг, 68%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,57 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 7,15 - 7,06 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 6,80 (д, 2H), 4,67 - 4,57 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,41 (д, 2H), 3,04 - 2,88 (м, 2H), 2,07 (тт, 1H), 2,01 - 1,85 (м, 4H), 1,02 (д, 6H); ЖХ-МС: 448,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 135: 1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]-1-[(2,3,4-трифторфенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота (135)



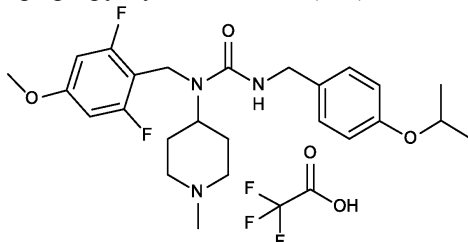
1-Метилпиперидин-4-он (211 мг, 1,86 ммоль) и (2,3,4-трифторфенил)метанамин (300 мг, 1,86 ммоль) растворяли в этаноле (7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (592 мг, 2,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане и гидроксиде натрия (0,5 М в воде). Фазы отделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном еще два раза. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали, а сырой материал использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии.

1-(1-Метилпиперидин-4-ил)-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]-1-[(2,3,4-трифторфенил)метил]мочевина; трифторуксусная кислота.

К раствору 1-метил-N-[(2,3,4-трифторфенил)метил]пиперидин-4-амин (40,0 мг, 0,15 ммоль) в ди-

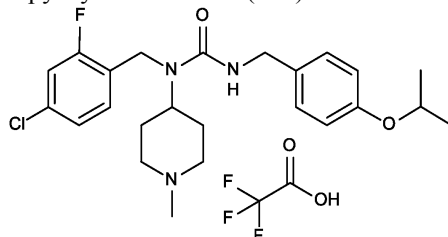
хлорметане (0,65 мл) по каплям добавляли раствор 1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензола (52,3 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (0,65 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органическую фазу концентрировали и сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 40-70% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 70%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,93 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,94 - 6,86 (м, 2H), 6,79 (д, 2H), 4,71 (ддд, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,50 (д.кв., 1H), 4,41 (с, 2H), 4,29 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,93 - 2,81 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,34 - 2,20 (м, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 450,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 136: 1-[(2,6-дифтор-4-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (136)



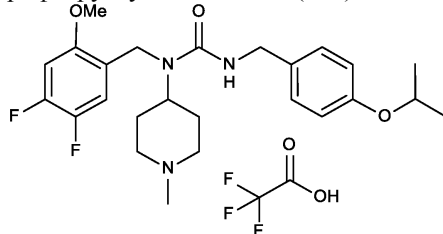
Соединение получали по аналогии с примером 135 (1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-[(2,3,4-трифторфенил)метил] мочевина), используя (2,6-дифтор-4-метоксифенил)метанамин. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 30-60% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 44%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,00 (с, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,80 (д, 2H), 6,41 (д, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,62 (т, 1H), 4,52 (п, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,64 (д, 2H), 2,92 - 2,81 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,46 - 2,30 (м, 2H), 1,94 (д, 2H), 1,33 (д, 6H); ЖХ-МС: 462,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 137: 1-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (137)



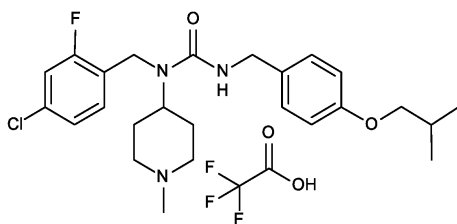
Соединение получали по аналогии с примером 135, используя (4-хлор-2-фторфенил)метанамин. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 35-65% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 60%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,64 (с, 1H), 7,10 (д, 3H), 7,02 (д, 2H), 6,82 - 6,76 (м, 2H), 4,75 (т, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,51 (дт, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,29 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,94 - 2,81 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,34 - 2,19 (м, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,33 (д, 6H); ЖХ-МС: 448,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 138: 1-[(4,5-дифтор-2-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (138)



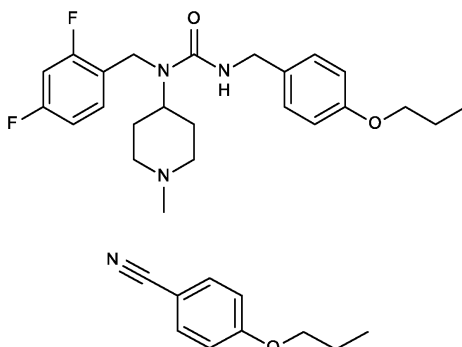
Соединение получали по аналогии с примером 135, используя (4,5-дифтор-2-метоксифенил)метанамин. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 35-65% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 59%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,63 (с, 1H), 7,04 (д, 2H), 6,98 - 6,88 (м, 1H), 6,80 (д, 2H), 6,66 (дд, 1H), 4,82 - 4,72 (м, 2H), 4,51 (д.кв., 1H), 4,29 (д, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,58 (д, 2H), 2,87 (т, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,29 - 2,15 (м, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,36 - 1,29 (м, 6H); ЖХ-МС: 462,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 139: 1-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота (139)



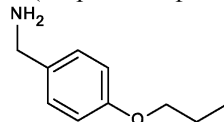
Соединение получали по аналогии с примером 135, используя (4-хлор-2-фторфенил)метанамин и 1-(изоцианометил)-4-(2-метилпропокси)бензол. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-60% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (79 мг, 68 %): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,28 (с, 1H), 7,13 - 7,06 (м, 3H), 7,02 (д, 2H), 6,80 (д, 2H), 4,81 - 4,71 (м, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,60 (д, 2H), 2,94 - 2,83 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,33 - 2,19 (м, 2H), 2,07 (гепт, 1H), 1,92 (д, 2H), 1,02 (д, 6H); ЖХ-МС: 462,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 140: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевина



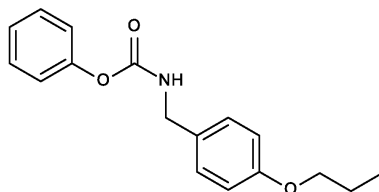
4-пропоксибензонитрил

4-Гидроксibenзонитрил (6,00 г, 50,4 ммоль), карбонат калия (17,4 г, 126 ммоль) и н-пропил йодид (21,4 г, 126 ммоль) нагревали в DMF (70 мл) до 70°C в течение 12 ч. После охлаждения добавляли воду (150 мл) и реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×250 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (200 мл), сушили (сульфат натрия) и выпаривали с получением желаемого промежуточного соединения (8,00 г, 98%). 1-(4-пропоксифенил)метанамин



4-Пропоксибензонитрил (8,00 г, 49,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл). Добавляли алюмогидрид лития (2,82 г, 74,4 ммоль) и суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили водой (3 мл), водным раствором гидроксида натрия (15%, 3 мл) и водой (9 мл). Осадок фильтровали, фильтрат сушили (сульфат натрия) и выпаривали с получением желаемого промежуточного соединения (7,00 г, 85%).

Фенил N-[(4-пропоксифенил)метил]карбамат

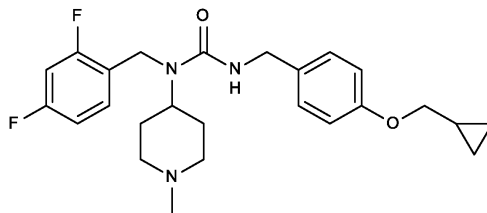


1-(4-Пропоксифенил)метанамин (1,66 г, 10,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Добавляли пиридин (1,22 мл, 15,1 ммоль) и раствор охлаждали до 0°C. По каплям добавляли фенилхлорформиат (2,04 г, 13,1 ммоль), растворенный в дихлорметане (10 мл). После добавления добавляли HCl (2 М, 20 мл). Органическую фазу промывали водой (20 мл), сушили (фазовый разделитель) и выпаривали. Сырой продукт кристаллизовали из смеси этилацетат/гептан с получением желаемого промежуточного соединения (1,8 г, 63%).

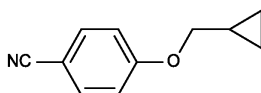
1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевина N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (480 мг, 2,0 ммоль), фенил N-[(4-пропоксифенил)метил]карбамат (741 мг, 2,6 ммоль) и карбонат калия (414 мг, 3,0 ммоль) нагревали в толуоле (6 мл) до 75°C в течение 12 ч. Растворитель выпаривали, а остаток обрабатывали раствором гидроксида натрия (1 М, 5 мл) и диэтиловым эфиром (70 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (10 мл), сушили (сульфат натрия) и выпаривали. Сырой продукт очищали хроматографией с использованием геля

диоксида кремния, элюируя 10% метанолом в дихлорметане с 1% аммиаком, с получением указанного в заголовке соединения (390 мг, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,24 - 7,14 (м, 2H), 7,12 (д, 2H), 7,05 - 6,95 (м, 2H), 6,84 (д, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,18 (д, 2H), 3,97 - 3,91 (м, 1H), 3,88 (д, 2H), 2,70 (т, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,88 (т, 2H), 1,70 (г, 2H), 1,56-1,41 (м, 4H), 0,96 (т, 3H); ЖХ-МС: 432,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 141: 3-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина

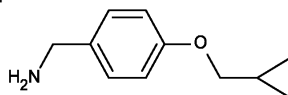


4-(циклопропилметокси)бензонитрил



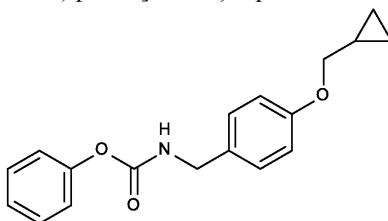
4-Гидроксibenзонитрил (1,02 г, 9,9 ммоль), (хлорметил)циклопропан (2,35 г, 25,9 ммоль), тетрабутиламмония йодид (369 мг, 1,0 ммоль) и карбонат калия (4,14 г, 30 ммоль) нагревали в DMF (20 мл) при температуре 50°C в течение 1 дня. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (50 мл) и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×200 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (4×100 мл), сушили (сульфат натрия) и выпаривали с получением желаемого промежуточного соединения в виде масла желтого цвета (1,68 г, 98%).

1-[4-(Циклопропилметокси)фенил]метанамин



4-(Циклопропилметокси)бензонитрил (1,68 г, 9,7 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и по каплям добавляли к суспензии лития алюмогидрида (626 мг, 16,5 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, а затем гасили водой (0,62 мл), NaOH (водный раствор, 15%, 0,62 мл) и водой (1,86 мл). Суспензию фильтровали, сушили (сульфат натрия) и выпаривали с получением желаемого промежуточного соединения (1,32 г, 77%).

Фенил N-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}карбамат

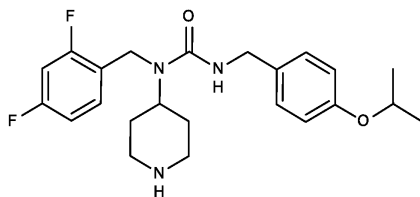


1-[4-(Циклопропилметокси)фенил]метанамин (1,32 г, 7,4 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли пиридин (0,9 мл). По каплям добавляли фенилхлорформат (1,2 мл, 9,7 ммоль), растворенный в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли хлористоводородную кислоту (1 М, 20 мл), органическую фазу отделяли и промывали водой (30 мл), сушили (сульфат натрия) и выпаривали. Сырой материал очищали хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 20% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (2,2 г, 89%).

3-{[4-(Циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина.

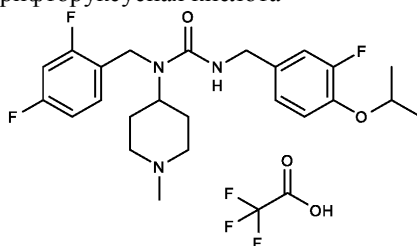
N-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (685 мг, 2,85 ммоль), фенил N-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}карбамат (975 мг, 3,28 ммоль) и карбонат калия (563 мг, 4,08 ммоль) смешивали в толуоле (10 мл) и нагревали до 75°C в течение 12 ч. Растворитель выпаривали, а остаток распределяли между диэтиловым эфиром (200 мл) и водным раствором гидроксида натрия (1 М, 20 мл). Органическую фазу промывали водой (50 мл), сушили (сульфат натрия) и выпаривали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 10% метанолом в дихлорметане с 1% аммиаком, с получением указанного в заголовке соединения (525 мг, 42%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,24 - 7,14 (м, 2H), 7,11 (д, 2H), 7,05 - 6,96 (м, 2H), 6,83 (д, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,17 (д, 2H), 3,94 (с, 1H), 3,77 (д, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,17 (т, 3H), 2,00 (д, 2H), 1,61 - 1,45 (м, 4H), 1,27 - 1,14 (м, 1H), 0,58 - 0,51 (м, 2H), 0,32 - 0,26 (м, 2H); ЖХ-МС: 444,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 142: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевина (142)



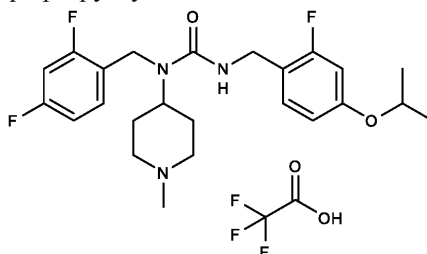
ТФУ (4 мл) добавляли к трет-бутил 4-[[2,4-дифторфенил]метил]({[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}карбамоил)амино}пиперидин-1-карбоксилату (1,20 г, 2,32 ммоль, полученному в примере 75) в CH_2Cl_2 (10 мл) при комнатной температуре. Через 20 мин перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли NaHCO_3 (10 мл, насыщ. водн.) и диэтиловый эфир (150 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого промежуточного соединения (0,80 г), которое использовали без дальнейшей очистки, или полученный концентрат очищали препаративной ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевины.

Пример 143: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[[3-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



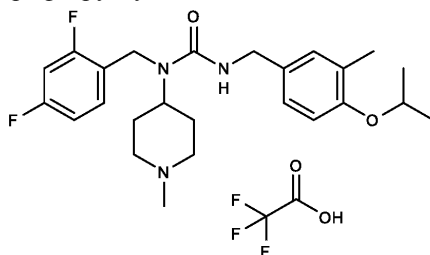
Соединение получали по аналогии с 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[[4-(2-метилпропокси)фенил]метил]мочевинной, используя N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и 2-фтор-4-(изоцианатометил)-1-(пропан-2-илокси)бензол (1,2:1). Выход: 60%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,71 (шир.с, 1H), 7,19 - 7,09 (м, 1H), 6,90 - 6,76 (м, 5H), 4,85 - 4,64 (м, 2H), 4,58 - 4,44 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 3,60 (д, 2H), 2,93 - 2,70 (м, 5H), 2,28 - 2,10 (м, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,34 (д, 6H); ЖХ-МС: 450,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 144: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[[2-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



Соединение получали по аналогии с 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[[4-(2-метилпропокси)фенил]метил]мочевинной, используя N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и 2-фтор-1-(изоцианатометил)-4-(пропан-2-илокси)бензол (1,2:1). Выход: 58%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,89 (шир.с, 1H), 7,13 - 7,02 (м, 2H), 6,88 - 6,73 (м, 2H), 6,58 (дд, 1H), 6,51 (дд, 1H), 4,80 - 4,63 (м, 2H), 4,48 (гепт, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,30 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,88 - 2,72 (м, 5H), 2,17 (квд, 2H), 1,88 (д, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 450,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

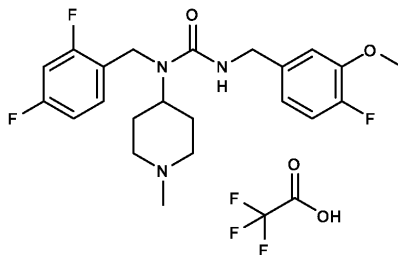
Пример 145: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[[3-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



Соединение получали по аналогии с 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[[4-(2-метилпропокси)фенил]метил]мочевинной, используя N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и 4-(изоцианатометил)-2-метил-1-(пропан-2-илокси)бензол (1,2:1). Выход: 74%. ^1H ЯМР (400

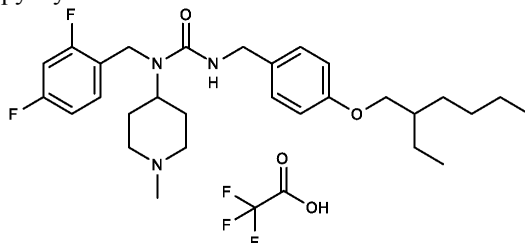
МГц, хлороформ-d) δ 11,76 (шир.с, 1H), 7,15 (кв, 1H), 6,88 - 6,77 (м, 4H), 6,71 (д, 1H), 4,91 - 4,67 (м, 2H), 4,53 - 4,35 (м, 3H), 4,24 (с, 2H), 3,56 (д, 2H), 2,93 (кв, 2H), 2,79 (д, 3H), 2,42 (кв, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,92 (д, 2H), 1,32 (д, 6H); ЖХ-МС: 446,3 $[M+H]^+$.

Пример 146: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



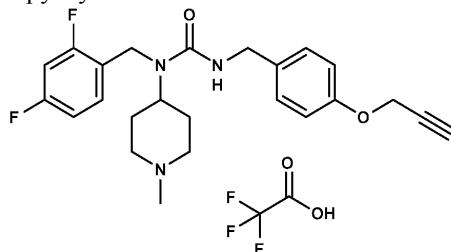
Соединение получали по аналогии с 3-[(1-бензофуран-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевинной, используя N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и (4-фтор-3-метоксифенил)метанамин (1:1). Диизопропилэтиламин использовали вместо триэтиламина. Выход: 62%. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,41 (шир.с, 1H), 7,16 (кв, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,84 (т, 2H), 6,76 (дд, 1H), 6,68 - 6,59 (м, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,78 - 4,64 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,31 (д, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,60 (д, 2H), 2,95 - 2,83 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,42 - 2,25 (м, 2H), 1,92 (д, 2H); ЖХ-МС: 422,3 $[M+H]^+$.

Пример 147: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{4-[(2-этилгексил)окси]фенил}метил-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



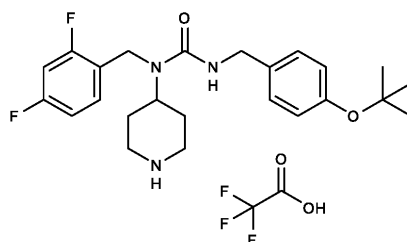
Соединение получали по аналогии с 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-фторэтоксифенил)метил]}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевинной, используя 2-этилгексан-1-ол. Гидрид натрия в диметилформамиде использовали вместо трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране. Выход: 53%. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,44 (шир.с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 - 6,79 (м, 4H), 4,80 - 4,63 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,81 (дд, 2H), 3,61 (д, 2H), 2,94 - 2,81 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,17 (квд, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,70 (г, 1H), 1,57 - 1,28 (м, 8H), 0,97 - 0,88 (м, 6H); ЖХ-МС: 502,4 $[M+H]^+$.

Пример 148: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил}мочевина; трифторуксусная кислота



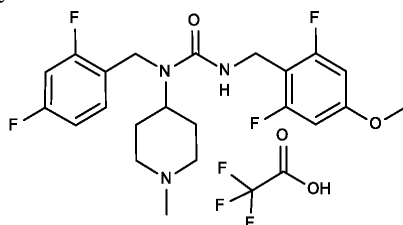
Соединение получали по аналогии с 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-фторэтоксифенил)метил]}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевинной, используя проп-2-ин-1-ол. Гидрид натрия в диметилформамиде использовали вместо трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране, а промежуточный нитрил восстанавливали алюмогидридом лития вместо борана. Выход: 26%. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13,10 (шир.с, 1H), 7,17 - 7,10 (м, 1H), 7,07 (д, 2H), 6,92 - 6,86 (м, 2H), 6,82 (т, 2H), 4,78 - 4,62 (м, 4H), 4,37 (с, 2H), 4,30 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 2,85 - 2,75 (м, 5H), 2,52 (т, 1H), 2,26 - 2,10 (м, 2H), 1,90 (д, 2H); ЖХ-МС: 428,3 $[M+H]^+$.

Пример 149: 3-{[4-(трет-бутоксифенил)метил]}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



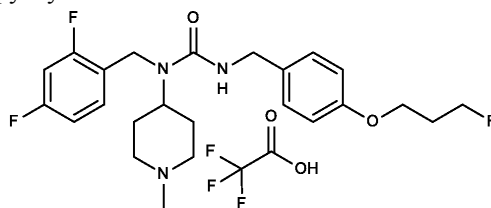
[4-(трет-Бутоксифенил)метанамина (27,7 мг, 154 мкмоль) и диизопропилэтиламин (53,8 мкл, 309 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли к трет-бутил 4-[(хлоркарбонил)[(2,4-дифторфенил)метил]амино]пиперидин-1-карбоксилату (40 мг, 103 мкмоль). Через 5 ч перемешивания при комнатной температуре смесь промывали хлористоводородной кислотой (водный раствор, 1 М, 1 мл) и сушили с использованием фазового разделителя. Добавляли трифторуксусную кислоту (100 мкл) и смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего ее концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (4,7 мг, 8%): ^1H ЯМР 9,36 (шир.с, 1H), 9,02 (шир.с, 1H), 7,23 - 7,09 (м, 1H), 7,01 (д, 2H), 6,89 (д, 2H), 6,87 - 6,74 (м, 2H), 4,81 - 4,53 (м, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,43 (д, 2H), 3,05 - 2,80 (м, 2H), 2,12 - 1,96 (м, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,33 (с, 9H); ЖХ-МС: 432,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 150: 1-[(2,6-дифтор-4-метоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота

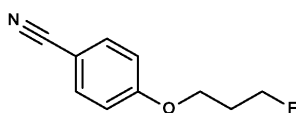


Пиридин (137 мг, 1,73 ммоль) добавляли к трифосгену (174 мг, 586 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре с последующим добавлением (2,6-дифтор-4-метоксифенил)метанамина (111 мг, 640 мкмоль). Через 20 мин перемешивания при комнатной температуре к смеси добавляли HCl (1 мл, 1 М водный раствор). Органическую фазу отделяли и сушили с использованием фазового разделителя. К этому раствору добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (118 мг, 492 мкмоль). Через 19 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали и сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 30-70% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (137,7 мг, 51%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,34 (шир.с, 1H), 7,05 (кв, 1H), 6,90 - 6,68 (м, 2H), 6,38 (д, 2H), 4,87 - 4,62 (м, 2H), 4,41 - 4,25 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 3,58 (д, 2H), 2,90 - 2,66 (м, 5H), 2,31 - 2,06 (м, 2H), 1,88 (д, 2H); ЖХ-МС: 440,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 151: 3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[[4-(3-фторпропокси)фенил]метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота

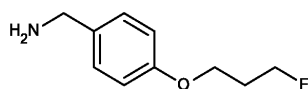


4-(3-Фторпропокси)бензонитрил



Карбонат калия (670 мг, 4,85 ммоль) добавляли к раствору 1-бром-3-фторпропана (275 мг, 1,95 ммоль) и 4-гидоксибензонитрила (202 мг, 1,70 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). Через 18 ч перемешивания при комнатной температуре смесь добавляли к этилацетату (10 мл) и промывали NaOH (3×10 мл, 1 М водный раствор). Органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (303 мг).

[4-(3-Фторпропокси)фенил]метанамина



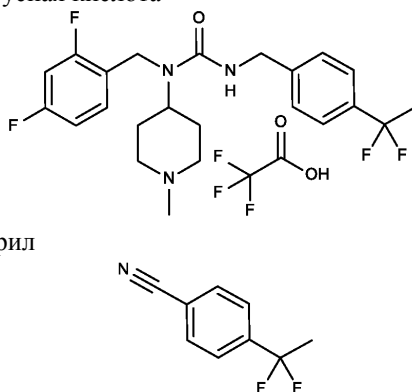
Раствор борана (5 мл, 1М в тетрагидрофуране) при температуре 4°C добавляли к 4-(3-фторпро-

покси)бензонитрилу (303 мг, 1,69 ммоль). Через 3 ч перемешивания при комнатной температуре добавляли дополнительный раствор борана (2 мл, 1М в тетрагидрофуране). Через 18 ч перемешивания при температуре 50°C по каплям добавляли метанол и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 30 мин. Раствор концентрировали, повторно растворяли в дихлорметане (5 мл) и промывали NaOH (5 мл, 1 М водный раствор). Органическую фазу сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения твердых веществ (540 мг).

3-[(2,4-Дифторфенил)метил]-1-[[4-(3-фторпропокси)фенил]метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

[4-(3-Фторпропокси)фенил]метанамин (36,8 мг, 201 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли к дифосгену (26,7 мкл, 221 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) с последующим добавлением пиридина (65 мкл, 803 мкмоль). Через 20 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (72,0 мг, 300 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл). Через 100 мин перемешивания при комнатной температуре смесь промывали гидроксидом натрия (2 мл, 1 М водный раствор), водную фазу экстрагировали дихлорметаном (1 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 50% за 3 этапа): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,89 (шир.с, 1H), 7,12 (кв 1H), 7,04 (д, 2H), 6,89 - 6,76 (м, 4H), 4,78 - 4,64 (м, 3H), 4,58 (т, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,28 (д, 2H), 4,06 (т, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,88 - 2,74 (м, 5H), 2,28 - 2,06 (м, 4H), 1,90 (д, 2H); ЖХ-МС: 450,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

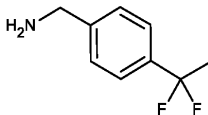
Пример 152: 1-[[4-(1,1-дифторэтил)фенил]метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



4-(1,1-Дифторэтил)бензонитрил

Трифторид диэтиламиносеры (2 мл, 15,1 ммоль) добавляли к 4-ацетилбензонитрилу (300 мг, 2,07 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при комнатной температуре. Смесь постепенно нагревали до 50°C в течение 2 ч. Через 18 ч перемешивания при такой температуре смесь по каплям добавляли на лед в течение 10 мин, добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×3 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 3-50% этилацетатом в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (355 мг, количественный выход).

[4-(1,1-Дифторэтил)фенил]метанамин



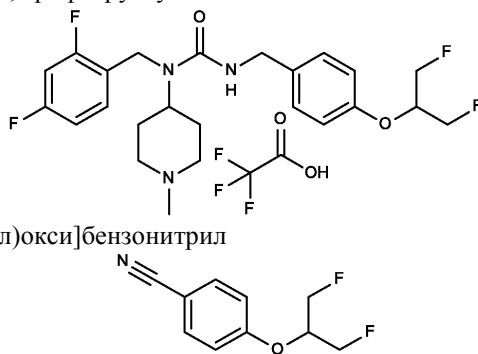
Раствор 4-(1,1-дифторэтил)бензонитрила (149 мг, 891 мкмоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли по каплям в течение 2 мин к суспензии LiAlH_4 (67,7 мг, 1,78 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) при температуре 0°C. Через 10 мин перемешивания при температуре 0°C смесь доводили до комнатной температуры. Через 1 ч при такой температуре смесь нагревали до кипения с обратным холодильником. Через дополнительные 30 мин порциями добавляли Na_2SO_4 (декагидрат) до прекращения выделения газа. Полученную суспензию фильтровали с использованием диэтилового эфира через слой целита. Раствор концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения в виде прозрачного масла (119 мг, 78%).

1-[[4-(1,1-Дифторэтил)фенил]метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

[4-(1,1-Дифторэтил)фенил]метанамин (54,6 мг, 319 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли к дифосгену (19,5 мкл, 162 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) с последующим добавлением пиридина (51,6 мкл, 638 мкмоль). Через 10 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (93,4 мг, 389 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл). Через 170 мин перемешивания при комнатной температуре смесь промывали гидроксидом натрия (2 мл, 1 М вод-

ный раствор), водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×0,5 мл), объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (173 мг). Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 44%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,73 (шир.с, 1H), 7,41 (д, 2H), 7,21 - 7,09 (м, 3H), 6,82 (т, 2H), 4,88 (с, 1H), 4,74 - 4,59 (м, 1H), 4,44 - 4,35 (м, 4H), 3,58 (д, 2H), 2,88 - 2,71 (м, 5H), 2,29 - 2,11 (м, 2H), 1,96 - 1,83 (м, 5H); ЖХ-МС: 438,3 [M+H] $^+$.

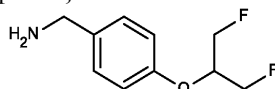
Пример 153: 3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-({4-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]фенил}метил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



4-[(1,3-Дифторпропан-2-ил)окси]бензонитрил

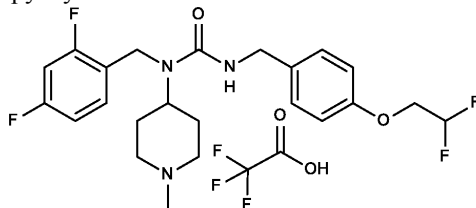
1,3-Дифторпропан-2-ол (192 мкл, 2,48 ммоль) добавляли к трет-бутоксиду калия (280 мг, 2,5 ммоль) в диоксане (2 мл). Через 7 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор 4-фторбензонитрила (209 мг, 1,73 ммоль) в диоксане (2 мл). Через 17 ч перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь добавляли к слою диэтилового эфира (5 мл) на воде (5 мл). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (3×5 мл), а объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения твердых веществ белого цвета (190 мг, 56%).

{4-[(1,3-Дифторпропан-2-ил)окси]фенил}метанами́н

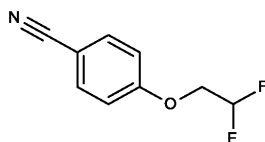


Раствор борана (2 мл, 1М в тетрагидрофуране) при температуре 4°C добавляли к 4-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]бензонитрилу (89,2 мг, 452 мкмоль). Через 1 ч перемешивания при комнатной температуре раствор нагревали до 40°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали, повторно растворяли в метаноле (2 мл), нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч и концентрировали. Добавляли NaOH (1 мл, 1 М водный раствор) и водный раствор экстрагировали этилацетатом (2×1 мл). Объединенные органические фазы сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (81,5 мг, 90%). 3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-({4-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]фенил}метил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота {4-[(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]фенил}метанами́н (40,7 мг, 202 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли к дифосгену (12,2 мкл, 101 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (70,5 мкл, 405 мкмоль). Через 15 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (58,3 мг, 243 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл). Через 2 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали до получения масла. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 15-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 13,09 (шир.с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,88 (д, 2H), 6,81 (т, 2H), 4,80 - 4,53 (м, 7H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (д, 2H), 3,57 (д, 2H), 2,89 - 2,72 (м, 5H), 2,19 (кв, 2H), 1,89 (д, 2H); ЖХ-МС: 468,3 [M+H] $^+$.

Пример 154: 3-{[4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота

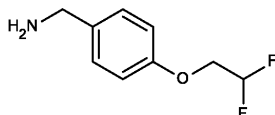


4-(2,2-Дифторэтокси)бензонитрил



2,2-Дифторэтан-1-ол (125 мкл, 1,98 ммоль) добавляли к трет-бутоксиду калия (202 мг, 1,8 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл). Через 5 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли раствор 4-фторбензонитрила (200 мг, 1,65 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл). Через 45 мин перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь добавляли к слою этилацетата (5 мл) на NaOH (3 мл, 1 М водный раствор). Органическую фазу промывали NaOH (3×3 мл, 1 М водный раствор), органическую фазу отделяли, сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения твердых веществ белого цвета (256 мг, 85%).

[4-(2,2-Дифторэтокси)фенил]метанамин

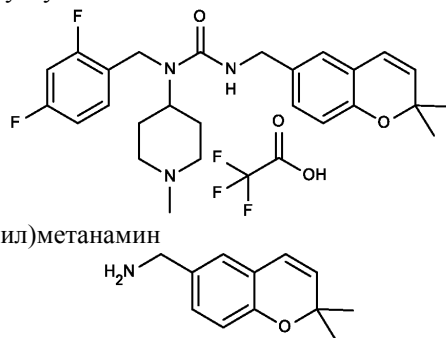


Раствор борана (4 мл, 1М в тетрагидрофуране) при температуре 4°C добавляли к 4-(2,2-дифторэтокси)бензонитрилу (200 мг, 1,09 ммоль). Через 17 ч перемешивания при комнатной температуре раствор концентрировали, повторно растворяли в метаноле (2 мл), нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч и концентрировали. Остатки растворяли в дихлорметане (5 мл) и промывали NaOH (5 мл, 1 М водный раствор), органическую фазу отделяли, сушили с использованием фазового разделителя и концентрировали до получения масла (219 мг, колич.).

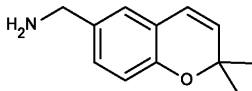
3-{[4-(2,2-Дифторэтокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

Дифосген (33 мкл, 275 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли к [4-(2,2-дифторэтокси)фенил]метанамину (103 мг, 550 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (192 мкл, 1,10 ммоль). Через 20 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (145 мг, 605 мкмоль) в дихлорметане (1 мл). Через 30 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли NaOH (2 мл, 1 М водный раствор), органическую фазу отделяли, сушили (фазовый разделитель) и концентрировали до получения масла (303 мг). Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-50% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (102 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,60 (шир.с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 7,06 (д, 2H), 6,87 - 6,76 (м, 4H), 6,06 (тт, 1H), 4,82 - 4,62 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,14 (тд, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,30 - 2,11 (м, 2H), 1,89 (д, 2H); ЖХ-МС: 454,2 [M+H]⁺.

Пример 155: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2Н-хромен-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



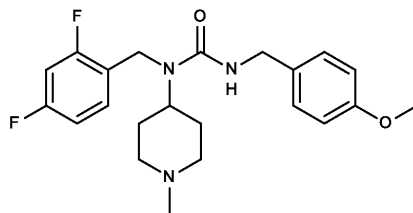
(2,2-Диметил-2Н-хромен-6-ил)метанамин



Раствор 2,2-диметил-2Н-хромен-6-карбонитрила (300 мг, 1,62 ммоль) в диэтиловом эфире (2 мл) добавляли по каплям к суспензии алюмогидрида лития (135 мг, 3,56 ммоль) в диэтиловом эфире (3 мл) при температуре 0°C. Через 30 мин перемешивания при температуре 0°C смесь доводили до комнатной температуры. Через 1 ч перемешивания при комнатной температуре небольшими порциями добавляли декагидрат сульфата натрия до прекращения выделения газа. Смесь фильтровали и органический раствор концентрировали до получения масла (269 мг, 88%). 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2Н-хромен-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (2,2-диметил-2Н-хромен-6-ил)метанамин (68,7 мг, 363 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли к дифосгену (22 мкл, 183 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (190 мкл, 1,09 ммоль). Через 10 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин (110 мг, 456 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл). Через 2 ч перемешивания при комнатной температуре раствор концентрировали до получения масла. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-40% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную ки-

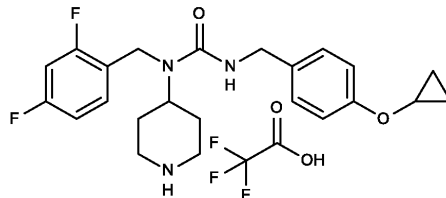
слоту), с получением указанного в заголовке соединения (164 мг, 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,62 (шир.с, 1H), 7,12 (кв, 1H), 6,86 - 6,78 (м, 3H), 6,71 - 6,61 (м, 2H), 6,21 (д, 1H), 5,60 (д, 1H), 4,78 - 4,63 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,18 (квд, 2H), 1,90 (д, 2H), 1,40 (с, 6H); ЖХ-МС: 456,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 156: 3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина

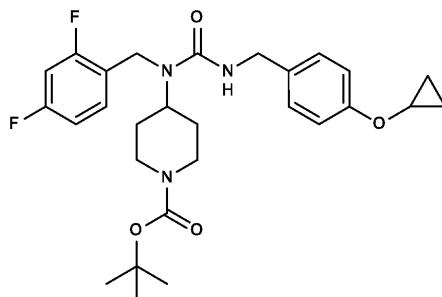


Раствор 1-метокси-4-(изоцианатометил)бензола (172 мг, 1,03 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли к N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амину (200 мг, 0,79 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем выпаривали, а остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 0-25% метанолом в этилацетате, с получением указанного в заголовке соединения (192 мг, 60%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,25 - 7,16 (м, 1H), 7,11 (д, 2H), 6,85 - 6,73 (м, 4H), 4,55 (т, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,32 (д, 2H), 4,32 - 4,21 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,89 (д, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,13 - 2,03 (м, 2H), 1,74-1,61 (м, 4H); ЖХ-МС: 403,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 157: 1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



трет-Бутил 4-({[(4-циклопропоксифенил)метил]карбамоил}[(2,4-дифторфенил)метил]амино)пиперидин-1-карбоксилат

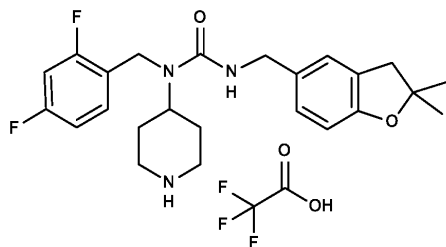


трет-Бутил 4-({[(2,4-дифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилат (0,45 ммоль, 147 мг), фенил N-[(4-циклопропоксифенил)метил]карбамат (130 мг, 0,45 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,8 ммоль, 261 мг) суспендировали в толуоле (2,0 мл). Смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 2 ч, затем распределяли между диэтиловым эфиром и NaOH (0,1 М, водный раствор), твердое вещество удаляли фильтрацией, органическую фазу отделяли, концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 20-100% этилацетатом в гексанах, с получением желаемого промежуточного соединения (115 мг, 50%).

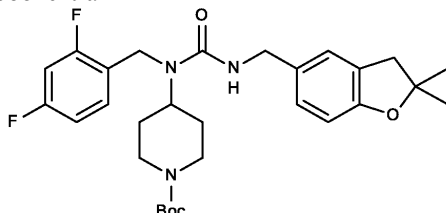
1-[(4-Циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

трет-Бутил 4-({[(4-циклопропоксифенил)метил]карбамоил}[(2,4-дифторфенил)метил]амино)пиперидин-1-карбоксилат (115 мг, 0,223 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) на ледяной бане и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре 0°C, затем два раза концентрировали из изопропилацетата. Остаток растворяли в воде и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (107,4 мг, 91%): ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,46 (шир.с, 1H), 9,00 (шир.с, 1H), 7,15 (кв, 1H), 7,05 (д, 2H), 6,95 (д, 2H), 6,87 - 6,77 (м, 2H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,42 (д, 2H), 2,96 (м, 2H), 2,09 - 1,80 (м, 4H), 0,75 (м, 4H); ЖХ-МС: 416,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 158: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота



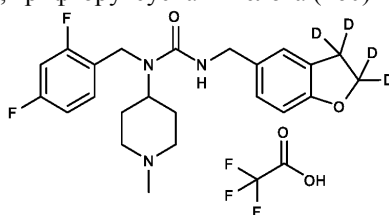
трет-Бутил 4-([(2,4-дифторфенил)метил]({[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]карбамоил})амино}пиперидин-1-карбоксилат



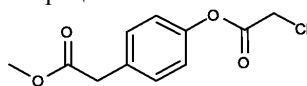
(2,2-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метанамина; гидрохлорид (25 мг, 0,141 ммоль) и триэтиламин (39,3 мкл, 0,28 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и медленно добавляли к раствору дифосгена (14,6 мг, 74 мкмоль) в дихлорметане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. трет-Бутил 4-([(2,4-дифторфенил)метил]амино}пиперидин-1-карбоксилат (48 мг, 0,15 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл), раствор добавляли к реакции и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 30-70% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (57 мг, 76%).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота трет-Бутил 4-([(2,4-дифторфенил)метил]({[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]карбамоил})амино}пиперидин-1-карбоксилат (57 мг, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,1 мл). Раствор охлаждали до 0°C, добавляли трифторуксусную кислоту (0,16 мл) и перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. Раствор концентрировали. Сырой материал очищали ВЭЖХ, элюируя 20-55% ацетонитрилом в воде (содержащей 0,1% трифторуксусную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 39%): ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,36 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,19 - 7,10 (м, 1H), 6,91 - 6,76 (м, 4H), 6,61 (д, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,60 (т, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,43 (д, 2H), 3,05 - 2,88 (м, 4H), 2,10 - 1,83 (м, 4H), 1,46 (с, 6H); ЖХ-МС: 430,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 159: 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро(2,2,3,3- $^2\text{H}_4$)-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота (160)

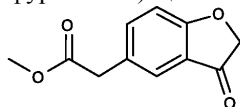


4-(2-Метокси-2-оксоэтил)фенил2-хлорацетат



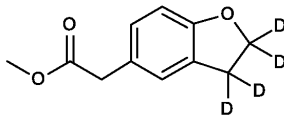
Хлорацетилхлорид (877 мкл, 11 ммоль) добавляли к метил 2-(4-гидроксифенил)ацетату (1,66 г, 10 ммоль) и триэтиламину (2,09 мл, 15 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Через 1 ч перемешивания при комнатной температуре смесь концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 10-25% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (2,23 г, 92%).

Метил 2-(3-оксо-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)ацетат



Трихлорид алюминия (3,85 г, 28,8 ммоль) добавляли к 4-(2-метокси-2-оксоэтил)фенил 2-хлорацетату (1,75 мг, 7,21 ммоль) и смесь нагревали до 180°C. Через 30 мин твердый сырой материал охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли к хлористоводородной кислоте (водный раствор, 1 М, 100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органическую фазу сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Сы-

рой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 25-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (486 мг, 35%). Метил 2-[2,3-дигидро(2,2,3,3- $^2\text{H}_4$)-1-бензофуран-5-ил]ацетат



Метил 2-(3-оксо-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)ацетат (380 мг, 1,84 ммоль) растворяли в уксусной кислоте- d_1 (3,8 мл) и смесь нагревали до 100°C . Через 30 мин смесь концентрировали, повторно растворяли в уксусной кислоте- d_1 (3,8 мл) и перемешивали в течение дополнительных 30 мин при температуре 100°C , после чего ее охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали. Сырой материал растворяли в уксусной кислоте- d_1 (3,8 мл) и добавляли цинк (361 мг, 5,53 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали колоночной хроматографией с использованием геля диоксида кремния, элюируя 5-20% этилацетатом в петролейном эфире, с получением желаемого промежуточного соединения (76 мг, 21%).

1-[(2,4-Дифторфенил)метил]-3-{[2,3-дигидро(2,2,3,3- $^2\text{H}_4$)-1-бензофуран-5-ил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота.

Соединение получали по аналогии с примером 8 (1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевина; трифторуксусная кислота), используя N-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-метилпиперидин-4-амин и метил 2-[2,3-дигидро(2,2,3,3- $^2\text{H}_4$)-1-бензофуран-5-ил]ацетат. Выход: 34%. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,31 (шир.с, 1H), 7,18 - 7,11 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,87 - 6,78 (м, 3H), 6,67 (д, 1H), 4,77 (т, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,84 - 2,76 (м, 5H), 2,38 (кв, 2H), 1,92 (д, 2H); ЖХ-МС: 420,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приведенные выше примеры представлены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как получать и применять заявленные варианты осуществления, и не предназначены для ограничения объема раскрытых в данном документе объектов. Модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, предназначены для охвата объемом следующей формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждая такая публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

Анализы

Определение *in vitro* активности рецепторов.

Анализ с помощью технологии отбора и амплификации рецепторов (R-SAT). Использовали анализ для определения функциональных свойств рецепторов, технологию отбора и амплификации рецепторов (R-SAT®) (с незначительными модификациями процедуры, описанной ранее (Brann M.R. US Patent 5707798, 1998; Chem. Abstr. 1998, 128, 111548) с целью проведения скрининга соединений на предмет активности в отношении рецептора 5-HT_{2A}. Вкратце, клетки NIH3T3 выращивали в 96-луночных планшетах для тканевых культур до 70-80% конfluence. Клетки трансфицировали в течение 12-16 ч плазмидными ДНК с использованием реагента superfect (Qiagen Inc.) в соответствии с протоколами производителя. Анализ R-SAT, как правило, выполняли с 50 нг/лунку рецептора и 20 нг/лунку плазмидной ДНК β -галактозидазы. Все использованные конструкции рецепторов были в векторе pSI экспрессии млекопитающих (Promega Inc), как было описано ранее. Ген рецептора 5-HT_{2A} амплифицировали с помощью вложенной ПЦР (полимеразной цепной реакции) из кДНК головного мозга с использованием олигонуклеотидов на основе опубликованных последовательностей (Saltzman et al, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1991, 181, 1469). Для выполнения крупномасштабных трансфекций клетки трансфицировали в течение 12-16 ч, а затем трипсинизировали и замораживали в ДМСО. Замороженные клетки впоследствии размораживали, высевали в количестве 10000-40000 клеток на лунку 96-луночного планшета, содержащего соединение в соответствии с формулой (I). Для проведения функционального исследования антагонистов клетки и соединения дополнительно объединяли с фиксированной концентрацией (приблизительно 3х ранее определенную EC₅₀) агониста (как правило, 5-CT) в отношении 5-HT_{2A} или других подходящих агонистов для других рецепторов. В обоих методах клетки выращивали в увлажненной атмосфере при 5% концентрации CO₂ в окружающей среде в течение пяти дней. Среду затем удаляли из планшетов и измеряли активность маркерного гена путем добавления субстрата β -галактозидазы - о-нитрофенил-b-D-галактопиранозид (ONPG, в ФСБ с 5% NP-40). Полученную колориметрическую реакцию измеряли с помощью спектрофотометрического планшет-ридера (Titertek Inc.) при 420 нм. Все данные были проанализированы с помощью компьютерной программы XLFit (IDBSm). Эффективность представляет собой процент максимальной репрессии по сравнению с репрессией контрольного соединения (ритансерин в случае 5-HT_{2A}). IC₅₀ - это рассчитанная концентрация в молях, при которой достигается полумаксимальная репрессия. IC₅₀, определенную в анализе RSAT, конвертировали в значение Ki,

используя метод Ченга-Прусса, *Biochem Pharmacol.*, 1973 Dec 1;22(23):3099-108. pK_i - это отрицательное значение $\log(K_i)$. Анализ hERG: Было показано, что лекарственные препараты, принадлежащие к разным классам, связаны с удлинением интервала QT, а в некоторых случаях - с серьезными желудочковыми аритмиями. Наиболее распространенный механизм данных нежелательных явлений заключается в ингибировании одного или более калиевых каналов сердца, в частности, hERG. Данный вид тока играет важную роль в реполяризации кардиомиоцитов и является наиболее распространенной мишенью для лекарственных препаратов, которые удлиняют интервал QT. Таким образом, опытные образцы в настоящем исследовании были охарактеризованы с целью определить их способность ингибировать канал hERG. Активность ионного канала измеряли в компании AVIVA Biosciences Corporation (San Diego, CA) с использованием стабильно трансфицированных клеточных линий яичника китайского хомяка (CHO), экспрессирующих мРНК hERG. Фармакология такого клонированного канала, экспрессированного в клеточной линии CHO, очень похожа на фармакологию, наблюдаемую в нативной ткани.

Клетки. В исследовании использовали клеточную линию CHO AVIVA, которая стабильно экспрессирует каналы hERG. Клетки культивировали в среде DMEM/F12, содержащей 10% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина и 500 мкг/мл G418. Перед проведением тестирования клетки собирали с помощью Accumax (Innovative Cell Technologies).

Растворы. Для электрофизиологических записей использовали следующие растворы. Внешний раствор: 2 mM CaCl_2 ; 2 mM MgCl_2 ; 4 mM KCl; 150 mM NaCl; 10 mM глюкозы; 10 mM HEPES; 305-315 мОсм; pH 7,4 (отрегулированный с помощью 5 M NaOH); внутренний раствор: 140 mM KCl; 10 mM MgCl_2 ; 6 mM EGTA; 5 mM HEPES-Na; 5 mM ATP-Mg; 295-305 мОсм; pH 7,25 (отрегулированный с помощью 1 M KOH). Электрофизиология. Записи цельных клеток выполняли с использованием PX 7000A (Axon Instruments) с технологией SealChip™ AVIVA. Фиксацию напряжения клеток выполняли при исходном потенциале -80 мВ. Ток hERG затем активировали повышением деполяризации до -50 мВ в течение 300 мс. Данное первое повышение до -50 мВ использовали в качестве исходного уровня для измерения пиковой амплитуды следового тока. Далее повышали напряжение до +20 мВ в течение 5 с с целью активации каналов. Наконец, понижением до -50 мВ в течение 5 с удаляли активацию и записывали инактивирующий следовой ток.

Обращение с опытными образцами и разведения. Все опытные образцы получали из 10 mM исходных растворов ДМСО, предоставленных спонсором. Растворы смешивали с помощью ультразвука в течение 20 мин с последующим энергичным встряхиванием. Перед исследованием соединения разводили до получения тестовых концентраций в стеклянных флаконах, используя внешний раствор. Разведения получали не позднее чем за 20 мин перед использованием.

Электрофизиологические процедуры. После достижения цельноклеточной конфигурации клетки подвергали наблюдению в течение 90 с для оценки стабильности, а затем промывали внешним раствором в течение 66 с. Протокол напряжения, описанный ранее (фиг. 1), затем применяли к клеткам каждые 12 с на протяжении всей процедуры. Только стабильным клеткам с параметрами записи выше пороговых значений (см. раздел "Контроль качества") позволяли принимать участие в процедуре добавления лекарственного препарата. К клеткам применяли внешний раствор, содержащий 0,1% ДМСО (базовый раствор), чтобы определить исходный уровень. После стабилизации тока в течение от 3 до 10 мин применяли опытные образцы. Растворы опытных образцов добавляли к клеткам в 4 отдельных добавлениях. Клетки держали в тестовом растворе, пока эффект опытного образца не достигал равновесного состояния, максимум до 12 мин. Затем добавляли 1 мкМ цизаприда (положительный контроль). Наконец, выполняли отмывку внешним раствором, пока ток восстановления не достигал равновесного состояния.

Анализ данных. Анализ данных выполняли с помощью программного обеспечения DataXpress (Axon Instruments), Clampfit (Axon Instruments) и Origin (OriginLab Corporation).

Контроль качества. Внесенные в отчет данные состояли из экспериментов, которые удовлетворяли всем нижеперечисленным критериям: Параметры записи:

мембранное сопротивление (R_m): > 200 МОм; сопротивление доступа (R_a): < 10 МОм;

амплитуда следового тока: > 150 pA; фармакологические параметры: 1 мкМ цизаприда: > 95% ингибирования.

Анализ рекрутирования бета-аррестина.

Обнаружение сигналинга GPCR с помощью технологии Tango.

Сигналинг GPCR через бета-аррестин был обнаружен с помощью технологии Tango в компании Thermofisher. Данная технология основана на взаимодействии внутриклеточных белков бета-аррестин с целевым рецептором. При связывании лиганда с целевым рецептором меченый протеазой аррестин стимулируется и рекрутируется в сконструированный протеазный сайт на С-конце GPCR, что инициирует высвобождение связанного фактора транскрипции. Затем свободный фактор транскрипции проникает в ядро и стимулирует активность бета-лактамазы (bla).

Тестируемые соединения получают в концентрации 1000X (или более) от желаемой исходной концентрации в 100% ДМСО. Тестируемые соединения 1000X являются серийно разведенными (10 разведений с шагом $1/2$ -log) в 100% ДМСО.

Загрузочный раствор субстрата.

Загрузочный раствор субстрата содержит три реагента: раствор А (1 мМ субстрат LiveBLAzer™-FRET B/G); раствор В и раствор С.

Протокол анализа агонистов.

Тип используемого планшета и добавление клеток (стадия 1) или соединения (стадия 2) сначала на планшет обусловлены каждой клеточной линией и описаны в условиях анализа, специфичных для клеточной линии.

Штрих-кодовые микропланшеты Corning, 384-луночные, черные, полистирольные, с прозрачным плоским дном, обработанные тканевой культурой (№ по кат. Corning 3712); штрих-кодовые микропланшеты Corning, 384-луночные, черные, полистирольные, с прозрачным плоским дном, покрытые поли-D-лизином (№ по кат. Corning 3664).

1. 32 мкл клеток, разведенных в среде для анализа до соответствующей клеточной плотности, добавляют на планшет для анализа. При необходимости клетки инкубируют при 37°C/5% CO₂ в течение 6 или 16-24 ч (в зависимости от специфики клеточной линии), после чего добавляют соединение.

2. 40 нл соединения 1000X или титрование известного активатора плюс 4 мкл среды для анализа добавляют к клеткам на планшете для анализа.

3. 4 мкл среды для анализа добавляют во все лунки, чтобы довести конечный объем для анализа до 40 мкл.

4. Планшет для анализа инкубируют в течение 5 или 16 ч (в зависимости от специфики клеточной линии) при 37°C/5% CO₂ в увлажненном инкубаторе.

5. 8 мкл загрузочного раствора субстрата добавляют на планшет для анализа.

6. Планшет для анализа инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре в темноте.

7. Планшет для анализа считывают на флуоресцентном считывателе планшетов (Tecan Safire2) и анализируют данные.

Протокол анализа антагонистов.

Скрининг анализа агонистов (см. выше) выполняют для получения концентрации EC80 известного активатора, который добавляют на стадии 3.

1. 32 мкл клеток, разведенных в среде для анализа до соответствующей клеточной плотности, добавляют на планшет для анализа. При необходимости клетки инкубируют при 37°C/5% CO₂ в течение 6 или 16-24 ч (в зависимости от специфики клеточной линии), после чего добавляют соединение.

2. 40 нл соединения 1000X или титрование известного антагониста плюс 4 мкл среды для анализа добавляют к клеткам на планшете для анализа и инкубируют в течение 30 мин при 37°C/5% CO₂ в увлажненном инкубаторе.

3. 4 мкл концентрации 10X EC80 агониста, как было определено в анализе агонистов, добавляют во все лунки, содержащие тестируемое соединение и известный ингибитор, чтобы довести конечный объем для анализа до 40 мкл.

4. 4 мкл среды для анализа добавляют в оставшиеся контрольные лунки, чтобы довести объем до 40 мкл.

5. Планшет для анализа инкубируют в течение 5 или 16 ч (в зависимости от специфики клеточной линии) при 37°C/5% CO₂ в увлажненном инкубаторе.

6. 8 мкл загрузочного раствора субстрата добавляют на планшет для анализа.

7. Планшет для анализа инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре в темноте.

8. Планшет для анализа считывают на флуоресцентном считывателе планшетов (Tecan Safire2) и анализируют данные.

Для каждой отдельной клеточной линии в каждом планшете выполняется анализ следующих контролей.

Контроль полного агониста.

Контроль полного агониста содержит 0,1% ДМСО, клетки и максимальную концентрацию известного агониста (стим). В режиме агониста контроль полного агониста используется для определения верхнего предела анализа или 100% активации. В режиме антагониста контроль полного агониста используется для определения фактической EC80, используемой в анализе, когда концентрация EC80 выбирается из предыдущих экспериментов с агонистами.

Контроль с отсутствием агониста.

Контроль с отсутствием агониста содержит 0,1% ДМСО, клетки и среду для анализа вместо агониста (стим). В режиме агониста он используется для определения нижнего предела анализа или 0% активации. В режиме антагониста он используется для определения максимального ингибирования или 100% ингибирования.

Бесклеточный контроль.

Бесклеточный контроль содержит 0,1% ДМСО и среду для анализа. Он используется для определения фоновой флуоресценции для длины волны как кумарина, так и флуоресцеина. Данное значение используется для вычитания фона.

Контроль EC80 (только в режиме антагониста).

Контроль EC80 представляет собой концентрацию известного агониста в среде для анализа, кото-

рую определили в ходе эксперимента с агонистами. В режиме антагониста контроль EC80 используется для определения фактического исходного уровня активации или 0% ингибирования.

Титрование известного агониста (режим агониста) или антагониста (режим антагониста).

Титрование известного агониста или антагониста выполняется на каждой планшете для каждой клеточной линии, чтобы обеспечить активацию или ингибирование этой клеточной линии в пределах ожидаемого диапазона EC₅₀/IC₅₀, как было определено выше.

Программное обеспечение для построения графиков.

Клеточное профилирование GPCR SelectScreen Service использует XLfit от IDBS. Кривая зависимости доза-ответ - это кривая, которая подходит к модели 205 (сигмоидальная модель доза-ответ). В средстве анализа данных была встроена заказная логика с целью учесть различные характеристики соединений, которые можно наблюдать в функциональных анализах. Используя данную логику, можно обеспечить относительное значение EC₅₀/IC₅₀ для каждого заданного соединения.

Для каждого набора точек данных использовались следующие уравнения.

Уравнение:

Флуоресценция с вычтенным фоном (F1 - интенсивность флуоресценции):

Образец F1 - Бесклеточный контроль F1.

Отношение эмиссии (используя значения, скорректированные с учетом фоновой флуоресценции):

Эмиссия кумарина (460 нм)/эмиссия флуоресцеина (530 нм).

Коэффициент ответа:

Коэффициент ответа соединения/Коэффициент ответа контроля с отсутствием агониста % активации - анализы агонистов:

$$\{(\text{Коэффициент ответа соединения} - \text{Коэффициент ответа контроля с отсутствием агониста}) / (\text{Коэффициент ответа контроля полного агониста} - \text{Коэффициент ответа контроля с отсутствием агониста})\} * 100$$

% ингибирования - анализы антагонистов:

$$\{1 - (\text{Коэффициент ответа соединения} - \text{Коэффициент ответа контроля с отсутствием агониста}) / (\text{Коэффициент ответа контроля EC80} - \text{Коэффициент ответа контроля с отсутствием агониста})\} * 100$$

pIC₅₀: отрицательный логарифм концентрации, которая вызывает 50% ингибирование.

Соединения, как представлено в настоящем документе, были проанализированы, как описано выше. Приведенные ниже данные свидетельствуют о том, что соединения, как представлено в настоящем документе, могут быть полезны как фармацевтические агенты.

Данные в таблице один могут, например, интерпретироваться с помощью следующих указаний.

Высокая аффинность pK_i ≥ 8,4.

Умеренная аффинность pK_i ≥ 7,7.

Таблица 2. Значения pK_i соединений, приведенных в качестве примеров

Соединение	5-HT _{2a} (pK _i) (R-SAT)	5HT _{2A} (pIC ₅₀) Бета-аррестин	hERG (% ингибирования(1μM))
1a/1b	7,6		
2	5,5		
3	8,9		33
4	8,6		11
5	9,0		29
6	8,7		70
7	8,7		87
8	9,1		22
9	8,1		63
10	9,0		10
11	1,0		
12	1,0		
13	10,1		34
13b	7,2		
14	8,8		77
15	8,5		19
16	8,7		29
17	9,4		32
18	9,5		17
19	8,8		33
20	8,8		30

042461

21		6,7	
22		1,0	10
23		7,8	13
24		6,9	10
25		7,0	
26	1,0		
27		7,1	
28	8,4		32
29	8,0		
30	7,2		
31	8,2		
32	8,1		
33	1,0		
34		6,5	
35		6,7	
36		7,6	29
37		6,2	8
38		8,4	
39		7,8	21
40		1,0	9
41		1,0	23
42		6,6	
43		6,9	42
44		6,8	70
46	9,1		
47	6,9		
48	7,0		
49	8,2		
50	7,0		
51	7,6		
52	7,4		8

53	7,6		
54	8,1		
55		1,0	10
56		1,0	
57	1,0		
58	6,8		
59	7,8		
60	1,0		
61	7,8		23
62	7,1		32
63	7,1		
64	1,0		
65	1,0		
66	1,0		
67	7,1		
68	7,7		
69	6,2		
70	7,3		
71	7,9		
72	7,8		
73	8,2		
74	7,4		
75		8,4	
76	8,4		12
77	7,1		
78	8,2		
80	8,6		
81		1,0	
82		1,0	
83	6,8		
84	7,3		

85	8,4		
85	8,8		
86	1,0		
87	8,0		
88	7,2		
89	1,0		
90	7,9		
91	7,8		
92	9,5		45
93	7,4		
94	7,0		
95	7,3		8
96	8,0		
97	7,4		
98	8,5		62
99	7,1		
100	7,7		
101	7,1		
102	1,0		
103	6,6		
104	7,4		
105	7,0		
106	7,3		
107	6,9		43
108	7,1		
109	7,6		
110	7,6		
111	7,1		
112	7,4		
113	6,9		
114	8,2		

115	9,5		49
116	7,2		
117	9,4		
118	8,0		
119	7,2		
120	8,1		
121	6,9		
122	8,1		
123	7,8		
124	8,0		
125	8,4		17
126	8,1		15
127	8,2		9
128	8,1		
129	7,3		
130	7,1		
131	9,2		
132	7,1		
133	8,3		
134	8,4		
135	7,8		
136	8,1		
137	8,4		37
138	2,8		13
139	8,4		35
140	8,5		
141	9,2		42
142	9,0		8
143	9,3		41
144	9,0		37
145	8,8		39
146	8,3		
147	8,5		
148	8,7		33
149	9,0		40
150	8,3		
151	8,7		16
152	8,6		38
153	8,8		29
154	8,9		23
155	9,8		47
156	8,4		17
157	9,2		20
158	9,1		8
159	8,1		

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_3 \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \\
 | \quad | \\
 \text{(R}_6\text{)}_q \quad \text{(R}_7\text{)}_p \\
 | \\
 \text{R}_8 \\
 | \\
 \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \\
 | \quad \quad | \\
 \text{(CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{)}_m \quad \text{X} \quad \text{(CR}_{5a}\text{R}_{5b}\text{)}_n \\
 | \quad \quad \quad | \\
 \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \\
 \text{R}_{1b} \text{ R}_{1a} \quad \text{R}_{2a} \text{ R}_{2b} \\
 \text{R}_1 \quad \text{R}_{1d} \quad \text{R}_2 \quad \text{R}_{2c} \\
 \text{R}_{1c} \quad \text{R}_{2d}
 \end{array}
 \quad (I)$$

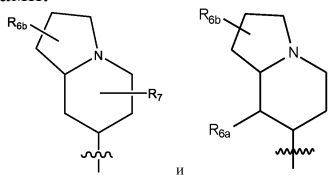
(III),

(VI) или

(VII),

- 129 -

соответствии со следующими формулами:



где R_{6a} представляет собой галоген и R_{6b} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксильной, оксо-, -OD, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного C_{1-4} алкокси, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила;

R_7 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксильной, оксо-, -OD, циано, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, а также замещенного или незамещенного алкокси;

R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, циано, гидроксильной, -OD, замещенного или незамещенного C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного C_{2-4} алкенила, замещенного или незамещенного C_{3-6} циклоалкила, а также замещенного или незамещенного алкокси;

X представляет собой O или S;

где R_1 и R_{1d} представляют собой фтор и R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} представляют собой водород; и

когда упомянутый заместитель замещается, это означает, что один или более атомов водорода в упомянутом заместителе могут быть замещены группой(ами), индивидуально и независимо выбранной(ыми) из дейтерия, алкила, алкенила, алкинила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_3 - C_{10} циклоалкенила, C_3 - C_{10} циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, арилалкила, гетероарилалкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксильной, оксо-, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, O-карбоксии, меркапто-, алкилтио-, арилтио-, циано-, галогена-, карбонильной, тиокарбонильной, C-амидо-, N-амидо-, S-сульфонамидо-, N-сульфонамидо-, нитро-, сульфидильной, сульфидильной, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонильной, тригалогенметансульфонамидо- и аминок-, где

алкокси означает -O-алкил,

ацил означает водород, алкил, алкенил, алкинил или арил, связанные в качестве заместителей посредством карбонильной группы;

O-карбоксии означает $-OC(=O)R$,

C-амидо означает $-C(=O)NR_A R_B$,

S-сульфонамидо означает $-SO_2NR_A R_B$,

N-амидо означает $-N(R_A)C(=O)R$,

N-сульфонамидо означает $-N(R_A)SO_2R$,

амино означает $-NR_2$,

сложный эфир означает $-C(=O)OR$,

сульфидильный означает $-S(=O)R$,

сульфонильный означает $-SO_2R$,

где R, R_A и R_B независимо друг от друга представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкенил, C_{8-12} циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, арилалкил или (гетероалициклил)алкил; или R_A и R_B могут быть объединены для образования гетероалициклила и гетероарила;

алкил означает C_{1-20} алкил;

алкенил означает C_{2-20} алкенил;

алкинил означает C_{2-20} алкинил;

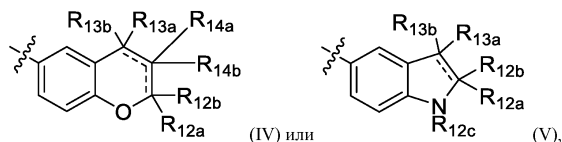
арил означает C_{6-10} арил;

гетероарил означает C_{2-9} гетероарил, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы; и

гетероалициклил означает 3-18-членный гетероалициклил, содержащий от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.1, где R_2 , R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} , R_{2d} и R_3 независимо выбраны из незамещенного или замещенного C_{1-6} галогеналкила или незамещенного или замещенного C_{1-6} гидроксиалкила.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.1, где R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующие формулы:



где R_{12a} , R_{12b} , R_{12c} , R_{13a} , R_{13b} , R_{14a} и R_{14b} являются такими, как определено в п.1; и где изображенная

пунктиром связь $\cdots$ представляет собой необязательную ненасыщенность между атомами, образующими эту связь.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.1, где R_2 выбран из группы, состоящей из дейтерия, amino, -OD, галогена, циано, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{1-6} галогеналкила, незамещенного или замещенного C_{1-6} гидроксиалкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R_{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, amino, гидроксила, -OD, галогена, циано, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного C_{1-6} галогеналкила, незамещенного или замещенного C_{1-6} гидроксиалкила, незамещенного или замещенного C_{2-6} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного C_{3-6} гетероалициклила, содержащего от одного до пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного C_{6-10} арила, а также замещенного или незамещенного C_{2-9} гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

R_{2a} , R_{2b} и R_{2c} представляют собой водород.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.1 или 4, где R_2 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкила, C_{3-4} циклоалкил- C_{1-3} алкила; и R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-4} циклоалкила, C_{3-4} циклоалкил- C_{1-3} алкила.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.1, где образованная заместителями R_2 и R_{2b} кольцевая система имеет формулу (III), а R_{12a} и R_{12b} представляют собой водород или метил, и R_{13a} и R_{13b} представляют собой водород или метил.

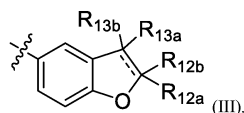
7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 4-6, где R_{2a} , R_{2c} , R_{2d} и R_{2b} при условии, что R_{2b} не образует кольцевую систему с R_2 , независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, гидроксила, метила, $-CD_3$, метокси, $-OCD_3$, $-OCF_3$ и $-CF_3$.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 4-7, где R_{2a} , R_{2c} и R_{2b} представляют собой водород, а R_{2d} представляет собой водород, фтор или гидроксил.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1, 4 и 5, где один из R_{2a} и R_{2b} представляет собой фтор, а другой представляет собой водород, и R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 4-9, где R_2 при условии, что R_2 не образует кольцевую систему с R_{2b} , выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, проп-2-ин-1-илокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, 4-метилбутокси, гексилокси, 4-метилпентокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклопропилэтокси, циклобутилокси, циклобутилметокси, циклобутилэтокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 4-фторбутокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси, 4-метоксибутокси, 2-гидроксиэтокси, 1,2-дигидроксиэтил, 2-гидрокси-2,3-диметилбутокси, $-OCF_3$ и (1,3-дифторпропан-2-ил)окси.

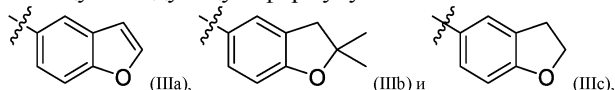
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 4-10, где R_1 и R_{1d} представляют собой фтор, R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} представляют собой водород; R_2 выбран из группы, состоящей из метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, проп-2-ин-1-илокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентилокси, 4-метилбутокси, гексилокси, 4-метилпентокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, циклопропилэтокси, циклобутилокси, циклобутилметокси, циклобутилэтокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 4-фторбутокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси, 4-метоксибутокси, 2-гидроксиэтокси, 1,2-дигидроксиэтил, 2-гидрокси-2,3-диметилбутокси, $-OCF_3$ и (1,3-дифторпропан-2-ил)окси; и R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующую общую формулу:



где R_{12a} и R_{12b} представляют собой водород или метил, R_{13a} и R_{13b} представляют собой водород или

метил, а R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 4-11, где R_1 и R_{1d} представляют собой фтор, R_{1a} , R_{1b} и R_{1c} представляют собой водород; R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, изопропокси, н-пропокси, аллилокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси и 2,2-дифторэтокси, а R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют бициклическую конденсированную кольцевую систему, имеющую следующую формулу:



а R_{2a} , R_{2c} и R_{2d} представляют собой водород.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 4-11, где R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, н-пропокси, изопропокси, аллилокси, изобутокси, трет-бутокси, циклопропилокси, циклопропилметокси, 2-фторэтокси, 3-фторпропокси, 2,2-дифторэтокси; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный 2,3-дигидробензофуран-5-ил, незамещенный бензофуран-5-ил и незамещенный 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-13, где галоген представляет собой фтор.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 3-14, где R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, гидроксид, -OD, замещенного или незамещенного C_{1-6} -алкила, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ -циклоалкила, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ -гетероалициклила, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_{2-5}$ -гетероарила, содержащего по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, а также замещенного или незамещенного $-(CH_2)_s-C_6$ -арила, причем каждое значение s выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 3-15, где R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-CD_3$, этила, $-CD_2CD_3$, н-пропила, $-CD_2CD_2CD_3$, изопропила, циклопропила, $-CD_2CD_2CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ и $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, где R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} независимо представляют собой водород или C_{1-4} -алкил, причем каждое значение t выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 3-16, где R_3 представляет собой водород или метил.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-17, где R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} независимо представляют собой водород или метил.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-17, где R_{4a} , R_{4b} и R_{5a} представляют собой водород, а R_{5b} представляет собой метил или водород.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-17, где R_{4a} , R_{5a} и R_{5b} представляют собой водород, а R_{4b} представляет собой метил или водород.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-20, где R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} и R_{5b} представляют собой водород.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-21, где q равно 0 или R_6 выбран из галогена и C_{1-4} -алкила.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-22, где q равно 1.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.23, где R_6 представляет собой фтор.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-24, где r равно 0.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-25, где R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, пропила, метокси, этокси, C_{1-2} -галогеналкила и C_{1-2} -галогеналкокси.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-26, где R_8 выбран из группы, состоящей из водорода, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CF_2CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2CF_3$ и $-OCHF_2$.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-27, где R_8 представляет собой водород.

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-28, где X представляет собой O.

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-29,

где m и n независимо выбраны из группы, состоящей из 0 и 1.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1-30, где m равно 1, а n равно 0 или 1.

32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 4-13, где

R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 каждый представляют собой водород;

m и n каждый равны 1;

r и q равны 0 или 1;

X представляет собой O ; и

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-CD_3$, этила, $-CD_2CD_3$, n -пропила, $-CD_2CD_2CD_3$, изопропила, циклопропила, $-CD_2CD_2CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ и $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, где R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} независимо представляют собой водород или C_{1-4} алкил, причем каждое значение t выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

33. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.1 и 4-13, где

R_{4a} , R_{4b} , R_{5a} , R_{5b} , R_6 , R_7 , R_8 каждый представляют собой водород;

m и n каждый равны 1;

r и q равны 0;

X представляет собой O ; и

R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, $-CD_3$, этила, $-CD_2CD_3$, n -пропила, $-CD_2CD_2CD_3$, изопропила, циклопропила, $-CD_2CD_2CD_3$, $-(CR_{9a}R_{9b})_tC(=O)OR_{9c}$ и $-(CH_2)_tC(=O)NR_{9a}R_{9b}$, где R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} независимо представляют собой водород или C_{1-4} алкил, причем каждое значение t выбрано из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3.

34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.32 или 33, где R_3 представляет собой метил или водород.

35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по любому из пп.32-34, где R_2 выбран из группы, состоящей из этокси, n -пропокси, изопропокси, аллилокси, изобутокс, трет-бутокс, циклопропилокси, циклопропилметокс, 2-фторэтокс, 3-фторпропокси и 2,2-дифторэтокс; или R_2 и R_{2b} , взятые вместе с фенильным кольцом, к которому они присоединены, и атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный 2,3-дигидробензофуран-5-ил, незамещенный бензофуран-5-ил и незамещенный 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил.

36. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.1, выбранные из группы, состоящей из

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[[4-(2-метилпропокси)фенил]метил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[[4-(2-метилпропокси)фенил]метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[[4-(2-фторэтокс)фенил]метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-этоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[[4-(трет-бутокс)фенил]метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(1-бензофуран-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-метил-1Н-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2-метил-1,3-бензоксазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-метил-1,2-бензоксазол-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,2-диметил-1Н-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мо-

чевины;

3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[1-(2,4-дифторфенил)этил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-[(хинолин-6-ил)метил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-метил-1,2-бензоксазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(1,3-бензоксазол-6-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(1,3-бензоксазол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-1Н-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-гидрокси-2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-7-ил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(2,2-диметил-2Н-хромен-7-ил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-1Н-индазол-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2-метил-1Н-индол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,1-диоксо-2,3-дигидро-1λ⁶-бензотиофен-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(1,3-бензотиазол-6-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2Н-индазол-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-метил-2Н-индазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-{[2-(²H₃)метил(1,1,1,3,3,3-²H₆)пропан-2-ил]окси}фенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(1R)-1-(2,4-дифторфенил)этил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(3-циано-4-метоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-фторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2-хлор-4-метоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-метокси-2-(трифторметил)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1-метил-1Н-индазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(²H₃)метоксифенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2-метокси-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{1-[(1,1,1,3,3,3-²H₆)пропан-2-ил]пиперидин-4-ил}-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

3-[(1Н-1,3-бензодиазол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)моче-

вины;

1-[(7R,8aS)-октагидроиндолизин-7-ил]-3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]мочевины;

1-[(7R,8aS)-октагидроиндолизин-7-ил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(хиноксалин-6-ил)метил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(хиноксалин-6-ил)метил]мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1R,3R,5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(3R,4S)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(3S,4R)-1,3-диметилпиперидин-4-ил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-гидрокси-2,3-диметилбутокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({3-фтор-4-[(2-гидроксиэтокси)метил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1H-индазол-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({4-[(1R)-1,2-дигидроксиэтил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-({4-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]фенил}метил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1,3-дигидро-2-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(3-метоксипропокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2-фтор-4-нитрофенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-хлор-3-метоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-фтор-2-(трифторметокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-фторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3S,4R)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил]мочевины;

1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3R,4S)-3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(3-фтор-4-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2-фтор-4-гидроксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)-1-[(4-феноксифенил)метил]мочевины;

3-[(4-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-бутоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-этоксифенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[1-(²H₃)метилпиперидин-4-ил]-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

3-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[3-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2-фтор-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[3-метил-4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}-1-(1-метилпиперидин-

4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-фтор-3-метоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-[(2-этилгексил)окси]фенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[[4-(проп-2-ин-1-илокси)фенил]метил]мочевины;

3-{[4-(трет-бутоксифенил)метил]}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,6-дифтор-4-метоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{[4-(3-фторпропокси)фенил]метил}-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-{[4-(1,1-дифторэтил)фенил]метил}-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{[4-(1,3-дифторпропан-2-ил)окси]фенил}метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-{[4-(2,2-дифторэтоксифенил)метил]}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2Н-хромен-6-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины и

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[2,3-дигидро(2,2,3,3-²H₄)-1-бензофуран-5-ил]метил}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины.

37. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.1, выбранные из группы, состоящей из

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

3-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-{[4-(2,2-дифторэтоксифенил)метил]}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-{[4-(трет-бутоксифенил)метил]}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)мочевины;

3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-{[4-(2-фторэтоксифенил)метил]}-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(1-бензофуран-5-ил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-{[4-(3-фторпропокси)фенил]метил}-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

3-{[4-(трет-бутоксифенил)метил]}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(4-этоксифенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевины и

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(2-метилпропокси)фенил]метил}мочевины.

38. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер по п.1, выбранные из группы, состоящей из

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевины;

3-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;

- 1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевины;
 3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;
 3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины;
- 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины и
 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил} мочевины.
39. Соединение по п.1, представляющее собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевину, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.
40. Соединение по п.1, представляющее собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-[(4-пропоксифенил)метил]мочевину, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.
41. Соединение по п.1, представляющее собой 3-{[4-(циклопропилметокси)фенил]метил}-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.
42. Соединение по п.1, представляющее собой 1-[(4-циклопропоксифенил)метил]-3-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-(пиперидин-4-ил)мочевину, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.
43. Соединение по п.1, представляющее собой 3-(4-(аллилокси)бензил)-1-(2,4-дифторбензил)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.
44. Соединение по п.1, представляющее собой 3-[(4-циклопропоксифенил)метил]-1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевину, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.
45. Соединение по п.1, представляющее собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(пиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевину, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.
46. Соединение по п.1, представляющее собой 1-[(2,4-дифторфенил)метил]-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-3-{[4-(пропан-2-илокси)фенил]метил}мочевину, или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.
47. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с серотониновым рецептором 5-HT_{2A}, у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера по любому из пп.1-46.
48. Способ по п.47, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из психоза при болезни Паркинсона, галлюцинаций, связанных с болезнью Паркинсона, и бредовых представлений, связанных с болезнью Паркинсона.
49. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера по любому из пп.1-46 для лечения заболевания или состояния, связанного с серотониновым рецептором 5-HT_{2A}.
50. Применение по п.49, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из психоза при болезни Паркинсона, галлюцинаций, связанных с болезнью Паркинсона, и бредовых представлений, связанных с болезнью Паркинсона.

